

**Die Wertigkeit der kolposkopischen Befundung unter besonderer Berücksichtigung des
kolposkopischen Phänomens „Bergrückenzeichen“ (ridge sign) als Zeichen einer
CIN II/CIN III- Läsion der Cervix uteri**

Dissertation
zum Erwerb des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich- Schiller- Universität Jena**

**von Urte König
geboren am 04.12.1974 in Rostock**

Gutachter

1. Prof. Dr. med. I. Runnebaum
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Universität Jena
2. Prof. Dr. med. A. Schneider, MPH
Klinik für Frauenheilkunde und Interdisziplinäres Brustzentrum Charité Berlin
3. PD Dr. med. S. Ackermann
Frauenklinik Klinikum Darmstadt

Tag der öffentlichen Verteidigung: 08.Juni 2009

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Zusammenfassung	5
II. Einleitung	
1. Karzinogenese an der Cervix uteri	6
1.1. Physiologische Vorgänge im Bereich der Cervix uteri	6
1.2. Gesetzmäßigkeiten in der Entstehung präkanzeröser und kanzeröser Veränderungen im Bereich der Cervix uteri	8
2. Das Zervixkarzinom und dessen Präkanzerosen	9
2.1. Epidemiologische Daten	9
2.2. Pathogenese des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen	10
2.3. Rolle von HPV bei der Entwicklung von (Prä-)Kanzerosen im Bereich der Cervix uteri	11
3. Diagnostik des Zervixkarzinoms und dessn Präkanzerosen	14
3.1. Zytologie	14
3.2. Kolposkopie	15
3.2.1. Ablauf der Kolposkopie nach den Regeln der Kunst	16
3.2.2. Das kolposkopische Bild	17
3.3. Der HPV- Nachweis	18
4. Terminologie präkanzeröser Zervixveränderungen	19
5. Therapie von Präkanzerosen und Möglichkeiten der Prävention	21
5.1. Therapie von CIN	21
5.2. Prävention	23
III. Material und Methoden	
1. Untersuchungsaufbau	26
2. Patientinnen	27
3. Kolposkopische Untersuchung	28
4. Histologische Bewertung als Goldstandard	29
5. HPV- Nachweis	30
6. Erstellung des Untersuchungsmaterials	31
7. Befunderhebung	31

7.1.	Durchführung der Kolpophotogrammbefundung	31
7.2.	Definition des kolposkopischen Phänomen „ridge sign“	32
7.3.	Zeitversetzte Zweitbeurteilung aller Kolpophotogramme	33
8.	Bearbeitung der Ergebnisse	34
8.1.	Zusammenfassung der Kolophotogrammbefunde in vier Diagnosegruppen	34
8.2.	Zusammenfassung der histologischen Diagnosen in vier Diagnosegruppen	35
8.3.	Übereinkunftsdiagnose von Untersucher A und Untersucher B	35
9.	Auswertung der Ergebnisse	36
9.1.	Themen der auswertenden Betrachtungen	36
9.2.	Statistik	38
IV.	Ergebnisse	
1.	Altersverteilung und Prävalenz von Dysplasie und des „ridge signs“	40
1.1.	Altersverteilung der untersuchten Stichprobe	40
1.2.	Häufigkeiten der histologischen Diagnosen	40
1.3.	Prävalenz des kolposkopischen Merkmals „ridge sign“	41
2.	Kolpophotogrammdiagnosen - Übereinstimmung mit der Histologie	42
2.1.	Übereinstimmung der Kolpophotogrammdiagnosen mit der Histologie	42
2.2.	Validität der Kolpophotogrammdiagnostik	44
3.	„ridge sign“ als Merkmal mittel- bis schwergradiger Dysplasien	46
3.1.	Das „ridge sign“ in Abhängigkeit von der Histomorphologie	46
3.2.	Das „ridge sign“ als Zeichen einer CIN II/III- Läsion der Cervix uteri	48
4.	„ridge sign“ - Korrelation mit dem Patientenalter	50
4.1.	Vergleich der Altersverteilung innerhalb der einzelnen Dysplasiegrade	50
4.2.	Diagnose „ridge sign“ - Altersverteilung	51
4.3.	Diagnose „ridge sign“ bei Vorliegen von CIN II/III – Altersverteilung	52
5.	Korrelation des „ridge sign“ mit high risk HPV	53
5.1.	Prävalenz von high risk HPV Infektionen	53

5.2.	Häufigkeit von high risk HPV in Abhängigkeit von der Histologie	53
5.3.	“ridge sign” – Korrelation mit high risk HPV	54
6.	Inter- Untersucher- Korrelation	58
6.1.	Inter- Untersucher- Korrelation der kolpophotographischen Verdachtsdiagnose	58
6.2.	Inter- Untersucher- Korrelation der Diagnose „ridge sign“	60
7.	Intra- Untersucher- Korrelation	61
7.1.	Intra- Untersucher- Korrelation der kolpophotographischen Verdachtsdiagnose	61
7.2.	Intra- Untersucher- Korrelation der Diagnose „ridge sign“	63
8.	Zusammenfassung der Ergebnisse	65
V.	Diskussion	
1.	Kolpophotogrammdiagnosen – Übereinstimmung mit der Histologie	70
1.1.	Häufigkeit der histologischen Diagnosen	70
1.2.	Validität der Kolpophotogrammbeurteilung	70
2.	„ridge sign“ als Merkmal mittel- bis schwergradiger Dysplasien	74
2.1.	Häufigkeit des kolposkopischen Merkmals „ridge sign“	74
2.2.	Das „ridge sign“ als Zeichen einer CIN II/III Läsion der Cervix uteri	76
3.	„ridge sign“ – Korrelation mit dem Patientenalter	77
4.	Korrelation des “ridge sign” mit high risk HPV	78
4.1.	Prävalenz von high risk HPV Infektionen	78
4.2.	Häufigkeit von high risk HPV in Abhängigkeit vom Dysplasiegrad	80
4.3.	„ridge sign“ – Korrelation mit high risk HPV	81
5.	Inter- Untersucher- Korrelation	82
5.1.	Inter- Untersucher- Korrelation der kolpophotographischen Verdachtsdiagnose	82
5.2.	Inter- Untersucher- Korrelation der Diagnose „ridge sign“	85
6.	Intra- Untersucher- Korrelation	87
6.1.	Intra- Untersucher- Korrelation der kolpophotographischen Verdachtsdiagnose	87

6.2.	Intra- Untersucher- Korrelation der Diagnose „ridge sign“	88
VI.	Literatur	89
VII.	Anhang - Kolpophotogramme	104
VIII.	Danksagung und Lebenslauf	107

I. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, die Wertigkeit der Kolposkopie bzw. Kolpophotogrammbeurteilung in der Diagnostik dysplastischer Veränderungen der Cervix uteri zu untersuchen. Dabei wurde insbesondere das kolposkopische Merkmal „Bergrückenphänomen“ (ridge sign) als Zeichen einer mittel- bis schwergradigen Dysplasie berücksichtigt.

Weiterhin erfolgte die Untersuchung der Reproduzierbarkeit kolpophotographisch gewonnener Diagnosen bei Beurteilung durch zwei verschiedenen Untersuchern und bei zeitversetzter Zweibeurteilung durch ein und denselben Untersucher.

Zusammenfassend können folgende Aussagen getroffen werden:

1. Kolpophotogramme können zur Beurteilung von Veränderungen der Portio uteri genutzt werden. Die Korrelation der Kolpophotogrammdiagnose mit der Histologie (als Goldstandard der Diagnostik) ist vom Schweregrad der dysplastischen Veränderung der Cervix uteri abhängig.
2. Das kolposkopische Zeichen „ridge sign“ ist ein spezifisches Merkmal für das Vorliegen vom mittel- bis schwergradigen Dysplasien der Cervix uteri. Es zeigt einen hohen positiven prädikativen Wert.
3. Das kolposkopische Zeichen „ridge sign“ ist häufig bei jüngeren Patientinnen zu diagnostizieren.
4. Eine signifikante Korrelation zwischen Nachweis eines eindeutigen „ridge sign“ und high risk HPV Positivität konnte nachgewiesen werden.
5. Die Kolpophotogrammbeurteilung ist ein subjektives Verfahren. Die Übereinstimmung der Befunde zwischen Untersuchern ist vom Grad der dysplastischen Portioveränderungen und von der Expertise der Untersucher abhängig.
6. Das Maß der Übereinstimmung von Erst- und Zweitbeurteilung eines Untersuchers ist ebenfalls vom Dysplasiegrad und von der Erfahrung des Untersuchers abhängig.

II. Einleitung

1. Karzinogenese an der Cervix uteri

Im Bereich der Cervix uteri liegt die Grenze zwischen der zylinderepithelialen, drüsenhaltigen Zervikalschleimhaut und dem mehrschichtigen, nichtverhornten Plattenepithel, das die Oberfläche von Ektozervix sowie Vaginalwandung bedeckt.

Diese Übergangszone von Plattenepithel auf Zylinderepithel ist nahezu ausnahmslos der Entstehungsort des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen.

1.1. Physiologische Vorgänge im Bereich der Cervix uteri

Die Grenze zwischen Platten- und Zylinderepithel liegt primär im Bereich der Endozervix, so dass zum Zeitpunkt der Geburt so genanntes „originäres“ oder „natives“ Plattenepithel meist nahezu die gesamte Ektozervix bedeckt.

Unter dem Einfluss der weiblichen Sexualhormone kommt es zur typischen Verlagerung der Plattenepithel- Zylinderepithelgrenze nach distal. Hauptsächlich aufgrund von Gestagenwirkung proliferiert die Zervixschleimhaut und verschiebt sich nach distal auf die Portiooberfläche. An dieser Verlagerung nehmen sowohl Zylinderepithel als auch Drüsen und Teile des Zervixstromas teil. Dieses auf die Ektozervix verlagerte Zylinderepithel wird als „Ektopie“ bezeichnet und kann teilweise bereits bei weiblichen Neugeborenen gefunden werden. (Bauer 1993)

Zum Zeitpunkt der Menarche liegt die Grenze zwischen Zylinder- und Plattenepithel mehr oder weniger weit ektozervikal.

Vom Beginn der Pubertät bis zur Menopause kommt es über verschiedene Vorgänge zur „Rückverlagerung“ des Zylinderepithels in Richtung Zervikalkanal, so dass zum Ende der Fertilitätszeit „sekundär originäres Plattenepithel“ wieder die Ektozervix bedeckt, und die Plattenepithel- Zylinderepithelgrenze endozervikal zu finden ist.

Die Vorgänge, die zur Rückverlagerung führen, sind zum einen metaplastische Geschehen, zum anderen erfolgt eine direkte Überhäutung des Zylinderepithels durch das angrenzende Plattenepithel. Vom peripher gelegenen primär originären Plattenepithel aus wachsen

Plattenepithelzellen vor und ersetzen nach und nach das Zylinderepithel. Dabei überdeckt das Plattenepithel z. T. die Ausführungsgänge der Zylinderepitheldrüsen. Auf diese Weise kann es zur Retention von Schleim kommen und zur Ausbildung von bis erbsengroßen Retentionszysten. Diese so genannten „Ovula Nabothi“ sind ein häufiger kolposkopischer Befund an der Portio uteri.

Neben der direkten Überhäutung führen metaplastische Vorgänge zum Ersatz des Zylinderepithels durch Plattenepithel.

Als Metaplasie wird die Umwandlung eines differenzierten Gewebes in ein anderes differenziertes Gewebe bezeichnet. Meist gehen Metaplasien von undifferenzierten Zellvorstufen aus und sind oft durch chronische Reize unterschiedlicher Art ausgelöst.

Für die Cervix uteri werden in dem Zusammenhang das saure Scheidenmilieu, chronische traumatische Irritation und zervikale Infektion diskutiert. Jedoch spielen auch endogene, hormonelle Faktoren eine entscheidende Rolle.

Im Bereich der Portio uteri geht die Metaplasie von subzylindrisch gelegenen, undifferenzierten Reservezellen (Reservezellen des Müllergangepithels) aus. Diese proliferieren und differenzieren sich zu Plattenepithelzellen, das darüberliegende Zylinderepithel wird schließlich vom Zellverband abgelöst und abgestoßen. Diese Vorgänge finden im gesamten Portiobereich in einzelnen bis multiplen Herden statt. (Hamperl 1975)

Sowohl das metaplastisch entstandene, als auch das von peripher überhäutende Plattenepithel wird als „sekundär originäres Plattenepithel“ bezeichnet. Sekundär originäres Plattenepithel kann morphologisch nicht von primär originärem Plattenepithel unterschieden werden.

Der kolposkopisch definierte Begriff der „Transformationszone“ bzw. „Umwandlungszone“ bezeichnet den Teil der Cervix uteri, in dem Zylinderepithel und von peripher vorwachsendes sowie metaplastisches Plattenepithel gemischt nebeneinander vorkommen. (Walker 2003)

1.2. Gesetzmäßigkeiten in der Entstehung präkanzeröser und kanzeröser Veränderungen im Bereich der Cervix uteri

Über 90% der prämaligen und malignen Epithelveränderungen der Cervix uteri entstehen im Plattenepithel- Zylinderepithel- Grenzbereich. Durch bis ins letzte noch nicht geklärte Ursachen kommt es zur Störung des regulären Metaplasieprozesses und zur Entwicklung eines präkanzerösen bzw. kanzerösen Plattenepithels mit atypischen Zellen.

Histomorphologisch kann sehr zeitig eine atypisch verlaufende von der regulär ablaufenden Metaplasie unterschieden werden, so dass man davon ausgeht, dass das metaplastische Epithel bezüglich seiner weiteren Entwicklung sehr früh determiniert ist. Die atypische Plattenepithelmetaplasie ist die erste histomorphologisch erkennbare Entwicklungsstufe in der Genese des Plattenepithelkarzinoms an der Cervix. Jede Dysplasie im Bereich der Transformationszone ist über eine atypische Plattenepithelmetaplasie entstanden. (Burghardt 1984)

Neben der atypischen Metaplasie der subzyklindrischen Zellen kann es weiterhin zu einer atypischen Proliferation der basalen und parabasalen Zellen des originären Plattenepithels kommen, und daraus die Entwicklung einer zervikalen intraepithelialen Dysplasie (CIN) im Bereich des Plattenepithels jenseits der unmittelbaren Transformationszone resultieren. (Burghardt 1984)

Mehrere Gesetzmäßigkeiten wurden für die Genese des Plattenepithelkarzinoms der Cervix uteri erkannt:

- (1) Jedes dysplastische Epithel, unabhängig vom Schweregrad der Dysplasie, kann unmittelbar in invasives Wachstum übergehen. Bei den einzelnen Dysplasiegraden (CIN I, CIN II, CIN III) handelt es sich nicht zwangsläufig um aufeinander folgende Entwicklungsstufen dysplastischen Epithels, die schließlich im invasiven Wachstum gipfeln. (Richardt 1973, Burghardt 1984)
- (2) Als Gesetzmäßigkeit wurde des weiteren beobachtet, dass der Übergang einer cervicalen intraepithelialen Neoplasie in invasives Wachstum um so wahrscheinlicher ist, je größer die Läsion ist. (Abdul-Karim et al. 1982, Burghardt 1984, Tidbury et al. 1992, Kierkegaard et al. 1995)

2. Das Zervixkarzinom und seine Präkanzerosen

2.1. Epidemiologische Daten

Das Zervixkarzinom ist weltweit die zweithäufigste Krebserkrankung bei Frauen. Seine jährliche Inzidenz beträgt weltweit 5-48 pro 100 000 Frauen, d.h. am Zervixkarzinom erkranken jedes Jahr weltweit ca. 500 000 Frauen, der größte Teil von ihnen lebt in der 3. Welt. (Parkin et al 1984, Muir et al. 1987, Pagliusi et Aquado 2004, Sankaranarayanan et al. 2006)

Für Deutschland wird die mittlere Inzidenz mit 10 bis 21 pro 100 000 Frauen pro Jahr angegeben (Schneider et al. 1999, Anttila et al. 2004).

Histologisch werden beim Zervixkarzinom das Plattenepithelkarzinom, das mit 77% aller Fälle den häufigsten histologischen Typ ausmacht, vom Adenokarzinom (11% der Fälle) und vom adenosquamösen Karzinom (2,5% der Fälle) unterschieden. (Schwartz 1986) Sonderformen bilden das kleinzellige Karzinom sowie das adenoidzystische und das adenoide Basalzellkarzinom. (Liao et al. 1993) In den letzten Jahren ist die Inzidenz des Adenokarzinoms gestiegen. (Schwartz 1986, Smith et al 2000, Sasieni et al 2001)

In Deutschland liegt die Inzidenz von Präkanzerosen der Cervix uteri um ca. das 100fache höher als die des Zervixkarzinoms. (Schneider et al. 1999) Von den Frauen, die sich regelmäßig der Krebsvorsorgeuntersuchung unterziehen haben ca. 500000 Frauen (3%) im zytologischen Abstrich einen PAP IIID Befund (entsprechend einer leichten oder mäßiggradigen Dysplasie). PAP IVa – Befunde (entsprechend schwergradigen Dysplasien oder Carcinoma in situ) zeigen 60000 bis 75000 dieser Frauen (< 0,4%). Bei ca. 2000 der untersuchten Frauen wird mittels zytologischer Diagnostik ein Karzinom entdeckt (PAP V). (Steinberg et al. 2001)

In der Literatur findet man unterschiedliche Angaben zur Prävalenz von cervicalen Präkanzerosen. Eine polnische Arbeitsgruppe wies 2002 im Rahmen einer Screeninguntersuchung von 5000 Frauen im Alter von 30 bis 59 Jahren eine Häufigkeit von PAP III von 1,3%, PAP IV von 0,04% und PAP V von 0,02% nach. Entsprechend wurden durch histologische Sicherung Prävalenzen von CIN II von 0,16%, CIN III von 0,14% sowie des Carcinoma in situ und des invasiven Carcinom von jeweils 0,06% ermittelt. (Gottwald et al.

2002) Ollayos und Swogger beschrieben im Rahmen der Auswertung von zytologischen Screeningabstrichen von 8029 Frauen eine Häufigkeit von HGSIL (high grade squamous cell intraepithelial lesion) von 0,30%. In 2,5% der Abstriche zeigten sich Hinweise auf milde Dysplasien (LGSIL, low grade squamous cell intraepithelial lesion). Weitere 4,7% der Abstriche wurden als abnormal eingestuft, ohne dass eine Spezifizierung in gering- oder höhergradig möglich war. (Ollayos et Swogger 1995)

Sawaya et al. ermittelten 2003 bei der Untersuchung von 31728 Frauen im Alter von 30 bis 64 Jahren mit vorhergehend mindestens drei negativen zytologischen Abstrichen eine Prävalenz von (histologisch gesicherten) CIN II bzw. CIN III von 0,028% bzw. 0,019%. (Sawaya et al. 2003)

Die Altersverteilung des Zervixkarzinoms zeigt Häufigkeitsgipfel zwischen 35 und 39 Jahren sowie zwischen 60 und 64 Jahren. (Schneider 1998) Seltener findet man die Erkrankung bei jungen Frauen unter 35 Jahren. (Ylinen et al. 1985, Schwartz 1986, Vesterinen et al. 1989) Im Gegensatz dazu ist die Prävalenz von Präkanzerosen der Cervix uteri bei jüngeren Frauen (unter 35 Jahren) signifikant höher als bei älteren. (Schneider et al. 1996)

2.2. Pathogenese des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen

Den humanen Papillomaviren (HPV) wird die entscheidende kausale Bedeutung für die Entstehung des Zervixkarzinoms und seiner Präkanzerosen zugeschrieben. In 99,7% aller Zervixkarzinome kann HPV- DNA nachgewiesen werden. HPV negative Malignome der Cervix uteri sind eine Rarität. (Walboomers et al. 1999)

Das Risiko, eine Präkanzerose der Cervix uteri zu entwickeln, ist bei high risk HPV infizierten Frauen 10fach höher als bei high risk negativen (Definition „high risk HPV“ siehe Seite 11). Jedoch entwickeln nur ca. 2% der high risk HPV infizierten Frauen ein Zervixkarzinom. (zur Hausen 1991b) Daraus wird geschlussfolgert, dass für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms eine persistierende Infektion mit high risk HPV zwar unbedingt notwendig ist, sie ist aber nicht die alleinige Bedingung für die Kanzerogenese. (zur Hausen 1991a, IARC Monographs 1995)

Als weitere Risikofaktoren, sowohl für eine HPV Infektion selbst als auch für eine (prä)kanzeröse Entwicklung des HPV infizierten Epithels, werden junges Alter, Anzahl der Sexualpartner, frühe Kohabitarche, niedriger sozioökonomischer Status, Zigarettenrauchen,

Langzeitanwendung oraler Kontrazeptiva, Ernährungsgewohnheiten (Mangel an Antioxidantien und Folsäure), genetische Faktoren, Immunsuppression sowie Leiden an anderen genitalen Infektionen (Herpes genitalis, Chlamydieninfektion) genannt. (Schneider et al. 1999, Magnusson et al. 1999) Bezüglich der Wertigkeit der exogenen Faktoren muss davon ausgegangen werden, dass sie ein für die Karzinogenese von innen her determiniertes Feld treffen. (Burghardt 1984) (siehe Abbildung)

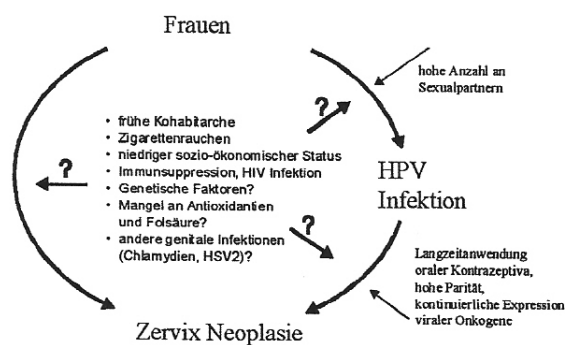


Abbildung: Risikofaktoren für HPV- Infektion und Zervix Neoplasie

(entnommen aus Skriptum für Hauptvorlesung „Frauenheilkunde“ FSU Jena 1998, A. Schneider)

2.3. Rolle von HPV bei der Entwicklung von (Prä-)Kanzerosen im Bereich der Cervix uteri

Papillomaviren aus der Familie der Papovaviren sind eine heterogene Gruppe kleiner doppelsträngiger DNA- Viren und weltweit verbreitet. Über 150 verschiedene humanpathogene Virustypen (Humane Papillomaviren, HPV) sind bis heute identifiziert, wobei ca. 40 bis 45 Typen den Genitaltrakt infizieren. (Schneider et al 1999, Pagliusi 2004)

Typisch für HPV ist der Epitheliotropismus - danach können die HPV in mukokutane und anogenitale Typen unterteilt werden. Während mukokutane HPV Typen für Warzen und kutane Neoplasien verantwortlich sind, ist für die anogenitalen HPV die Assoziation mit Kondylomen sowie Zervix- und Analkarzinomen nachgewiesen.

Mehrere HPV Typen, sowohl der mukokutanen als auch der anogenitalen Gruppe, haben onkogenes Potential. (Van Ranst et al. 1992)

Die Übertragung der Papillomaviren erfolgt über Schleimhautkontakte. Die einfache HPV-Infektion mit Penetration der Zelle und Virusreplikation verläuft asymptomatisch und muss von der „Viruserkrankung“ mit mikroskopisch oder klinisch erkennbarer Gewebsläsion unterschieden werden. So ist auch an der Portio uteri die latente HPV Infektion, die nur molekulargenetisch diagnostiziert werden kann, viel häufiger als die manifeste HPV- Infektion von Endo- oder Ektozervix mit zytologischem oder kolposkopischem Befund. (Steinberg et al. 2001)

Die anogenitale HPV Infektion ist die häufigste sexuell übertragbare Infektion des Menschen. (Kiviat et al. 1992) 75% der sexuell aktiven Frauen infizieren sich 1 x im Leben mit HPV, 50 - 60% in den ersten 5 bis 7 Jahren nach dem ersten sexuellen Kontakt. (Moscicki 2005, Winer et al. 2003) Einen Häufigkeitsgipfel nachgewiesener HPV Infektionen findet man bei Frauen zwischen dem 20. und 25. Lebensjahr. Aufgrund der natürlichen Immunabwehr kommt es danach zur stetigen Abnahme der Prävalenz. Nach dem 50. Lebensjahr wird die Infektionsrate mit HPV bei Frauen mit unter 5% angegeben. (Melkert et al. 1993, Bosch 2003) Die anogenitale HPV Infektion verläuft meist transient, über 70% der Infektionen bilden sich innerhalb eines Jahres spontan zurück und sind nicht mehr nachweisbar. (Hildesheim et al. 1994, Bosch 2003) Die Entwicklung einer Präkanzerose oder eines Karzinoms aus einer HPV Infektion ist bei intakter Immunität ein seltenes Ereignis.

Die verschiedenen anogenitalen HPV- Typen haben unterschiedliches Potential für die Entwicklung prämaligener und maligner Veränderungen im Bereich des unteren Genitaltraktes und sind in Präkanzerosen verschiedener Schweregrade in unterschiedlicher Häufigkeit zu finden. Aus dieser Erfahrung heraus werden low risk HPV- Typen mit niedrigerem onkogenem Potential von high risk HPV Typen mit hohem onkogenem Potential unterschieden. Die so genannten low risk HPV Typen (z.B. HPV Typen 6 und 11) sind ursächlich für gutartige Läsionen und Warzen im Anogenitaltrakt sowie für Condylomata acuminata. (Von Krogh 2001) Der alleinige Nachweis von low risk HPV in prämaligen und malignen Läsionen ist eine absolute Rarität.

Demgegenüber stehen die so genannten high risk HPV Typen. Zu ihnen zählen HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 und 68. Für diese HPV Typen ist die Assoziation mit

hochgradigen Dysplasien sowie malignen Veränderungen im Bereich der Transformationszone der Cervix uteri nachgewiesen. (van Ranst et al. 1992, Bosch et al. 1995, Munoz et al. 2003) Eine besondere Bedeutung in dieser Gruppe, dies aufgrund ihrer Häufigkeit und ihres spezifischen onkogenen Verhaltens, kommt den Typen HPV 16 und HPV 18 zu. Zusammen verursachen sie ca. 70% aller Zervixkarzinome. (Bosch et al. 2003)

HPV 16 ist der am häufigsten identifizierte HPV Typ. In ca. 50% der Zervixkarzinome kann HPV 16 nachgewiesen werden, fast ebenso häufig in schwergradigen Dysplasien. (Bosch et al. 1995, Kurmann et al. 1988) Auch leicht- bis mittelgradige Dysplasien gehen in bis zu 30% der Fälle mit einer HPV 16 Infektion einher. (Takac et al. 1998) Typisch für HPV 16 ist weiterhin die besondere Affinität zu Plattenepithelzellen. Plattenepithelkarzinome der Zervix sind in 31 bis 92% der Fälle HPV 16 positiv. (Koutsky et al. 1988). HPV 16 infiziert jedoch auch endocervicale Epithelzellen und kann folgend zu deren Immortalität führen. (Tsutsumi et al. 1992)

HPV 18 als weiterer häufiger HPV Typ kann in ca. 22% aller Zervixkarzinome nachgewiesen werden. Dagegen findet man diesen Typ seltener in präkanzerösen Veränderungen der Cervix uteri. (Kurman et al 1988, Kiviat et al. 1992, Takac et al. 1998) Für HPV 18 ist die Infektion von Zylinderepithel sowie die Assoziation mit dem Adeno- und adenosquamösen Karzinom der Zervix typisch. Bis zu 56% der Adenokarzinome und 39% der adenosquamösen Karzinome sind mit HPV 18 vergesellschaftet, damit ist er der dominierende HPV Typ in diesen Karzinomarten. (Bosch et al. 1995) HPV 18 assoziierte Zervixkarzinome sind häufig aggressiver und prognostisch ungünstiger sind als Zervixkarzinome, die durch andere HPV Typen hervorgerufen wurden. (Nakagawa et al. 1996, Barnes et al. 1988, Lombard et al. 1998)

Es scheint, dass eine Voraussetzung für die Entwicklung von Zervixkarzinomen die Persistenz der viralen Infektion ist. Bislang ist nachgewiesen, dass high risk HPV Infektionen (z.B. Infektion mit HPV16) häufiger persistieren als Infektionen mit anderen HPV Typen, sowie dass persistierende HPV- Infektionen ein höheres Risiko für die Entwicklung einer Dysplasie in sich tragen. (Hildesheim et al. 1994, Remnink et al. 1995, Ho et al. 1998)

3. Diagnostik des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen

Im Rahmen der Diagnostik des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen kommen Zytologie, Histologie, Kolposkopie und seit neuerem die HPV Diagnostik zur Anwendung mit unterschiedlicher Wertigkeit.

3.1. Die Zytologie

Seit den vierziger Jahren wird die Exfoliativzytologie mit Zellabstrichentnahmen vom vorderen und hinteren Scheidengewölbe sowie aus der Endozervix zur Diagnostik des Zervixkarzinoms angewandt. Vor allem zur Früherkennung des Plattenepithelkarzinoms der Zervix ist die zytologische Abstrichuntersuchung gut geeignet. In Abhängigkeit von der hormonellen Situation (Zeitpunkt des Zyklus) können die Zellen aus den verschiedenen Plattenepithelschichten sowie Zylinderepithelien bzw. metaplastische Zellen lichtmikroskopisch untersucht werden. Bei Vorliegen einer Präkanzerose kommen Dyskaryosen zur Darstellung. In Deutschland wird zur Einstufung der Schwere der Epithelveränderung die II. Münchner Klassifikation angewandt. Sie entspricht weitgehend der Papanicolaou Klassifikation.

Gruppe I	normal
Gruppe II	normal, Entzündung
Gruppe IIK/W	abnormal, <u>K</u> ontrolle oder <u>W</u> iederholung notwendig
Gruppe III	verdächtig
Gruppe IIID	leichte – mäßige Dysplasie
Gruppe IVA	schwere Dysplasie, Carcinoma in situ
Gruppe IVB	Mikroinvasion
Gruppe V	Invasives Karzinom

Abbildung: Münchner Klassifikation der Zytologie

Bei korrekter Durchführung hat die Zytologie als Serienuntersuchung eine Sensitivität bis 80% und eine Spezifität von 99,4%. (Soost et al. 1991, Schneider et al. 2000). Falschnegative Ergebnisse werden v. a. auf Fehler bei der Abstrichentnahme sowie bei der Fixierung des

entnommen Materials zurückgeführt. Eine weitere Fehlermöglichkeit besteht in der Fehlbeurteilung durch den begutachtenden Zytologen, diese wird jedoch als gering angesehen. Trotzdem weisen die Validitätskriterien der Zytologie große regionalgebundene Unterschiede auf. Die Zytologie findet weltweit Anwendung als Screeningmethode zur Detektion des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen.

3.2. Die Kolposkopie

Der Hamburger Arzt Hans Hinselmann entwickelte 1925 die Kolposkopie zur Früherkennung von Zervixkarzinomen. In der Diagnostik von Präkanzerosen der Cervix uteri ist sie ein subjektives Verfahren, mit dem bei ausreichender Expertise des Untersuchers die Veränderungen an der Portio uteri eingeschätzt werden können.

Die Kolposkopie ist v. a. zur Evaluierung von Frauen mit suspekten zytologischen Abstrichen eingerichtet. (Stafl 1976, Colgan 2001, Wright et al 2002) Ziele der Kolposkopie sind die Unterscheidung zwischen typischen und atypischen Portioveränderungen sowie ggf. die genaue Lokalisierung präkanzeröser oder kanzeröser Veränderungen. Zusätzlich ist sie die Basis für weitere diagnostische Maßnahmen, z.B. die histologische Sicherung der kolposkopischen Verdachtsdiagnose mittels gezielter Biopsie. (Stafl 1976) Die Differentialkolposkopie macht sich zur Aufgabe, die beobachtete Läsion mittels morphologischer Merkmale zu beurteilen und den Schweregrad der Läsion einzuschätzen. Dabei können Gradingkriterien und Scores, die die gesehenen kolposkopischen Phänomene zusammenfassen und wichten, Hilfestellung geben. (Dexeus et al. 2002)

Besonders jüngere Frauen (unter 40 Jahre) sind der kolposkopischen Diagnostik von Krebsvorstufen der Cervix uteri sehr gut zugänglich, da bei Ihnen die Grenzzone zwischen Platten- und Zylinderepithel und damit der Entstehungsort des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen in den meisten Fällen ektocervical liegt und vollständig einsehbar ist. Weiterhin sind Portioveränderungen aufgrund der unter hormonellem Einfluss hohen Epitheldicke stärker ausgeprägt als bei älteren peri- und postmenopausalen Frauen. Im Verlauf der Fertilitätszeit verschiebt sich die Transformationszone mehr und mehr in Richtung Zervikalkanal, so dass sie bei peri- und postmenopausalen Frauen kolposkopisch oft nur teilweise zu beurteilen ist. Das

Zervixepithel ist bei peri- und postmenopausalen Frauen zarter, damit sind auch Epithelveränderungen, die mit (prä)kanzerösen Veränderungen einhergehen, viel diskreter ausgebildet und werden leichter unterbewertet. Rochelson beschrieb, dass bei 40jährigen Patientinnen oder älter in 45% die kolposkopische Beurteilbarkeit inoptimal war, dagegen nur bei 5% der Patientinnen unter 40 Jahren. (Rochelson 1983)

Als diagnostische Methode wird der Kolposkopie eine hohe Sensitivität zugeschrieben bei moderater bis geringer Spezifität. (Dexeus 2002) In der Studie von Ferris und Mitarbeitern über die kolposkopische Diagnostik von Zervixatypien und Dysplasien zeigte sie eine Sensitivität von 79,3% und eine Spezifität von 61,0%. Die Kolposkopie bei jüngeren Frauen unter 35 Jahren zeigte eine höhere Sensitivität, jedoch geringere Spezifität. (Ferris et al. 2001)

Zur Dokumentation der erhobenen Befunde dienen v. a. Kolpophotogramme. Eine einheitliche Nomenklatur zur Beschreibung kolposkopischer Phänomene wie z.B. die European Colposcopic Terminology (Burghardt et al. 1989b) wird in der Praxis bislang noch nicht genutzt.

3.2.1. Ablauf einer kolposkopischen Untersuchung

Zur so genannten Basiskolposkopie gehören die Betrachtung der Zervixoberfläche in 7,5 – bis 15-facher Vergrößerung zunächst nativ, anschließend nach Applikation einer 5%igen Essigsäurelösung. In der erweiterten Kolposkopie erfolgt in einem zweiten Schritt die Betrachtung der Portio nach Applikation von 3%iger Jodlösung – die so genannte Schiller'sche Jodprobe. Physiologisches glykogenhaltiges Plattenepithel färbt sich durch Jod dunkelbraun bis schwarz.

Eine umfassende kolposkopische Untersuchung wird durch eine Biopsientnahme an der vermutlich am schwersten veränderten Stelle der Portio uteri komplettiert. (Stafl 1976) Damit ist die histologische Verifikation der kolposkopisch gestellten Verdachtsdiagnose bezüglich präkanzerösen und kanzerösen Veränderungen möglich. Durch gezielte Biopsien können „diagnostische“ Konisationen vermieden werden. Im Falle des Vorliegens einer Schwangerschaft kann bei im Biopat ausgeschlossener Invasion auch bei schwergradigen intraepithelialen Neoplasien mit der Sanierung bis nach der Entbindung gewartet werden. (Coppola et al. 1997,

Economos et al. 1993, Vlahos et al. 2002)

Die Reaktionen des Portioepithels auf die aufgetragene Essigsäure sind unspezifisch. (Hinselmann 1938, Schiller 1929) Sowohl bei Entzündungsprozessen an der Cervix uteri, bei physiologischen metaplastischen Veränderungen als auch bei präkanzerösen Geschehen kann sich eine Weißfärbung und Quellung des Epithels zeigen. (Meisels et al. 1977, Van Le et al. 1993) Die Art und der Schweregrad einer kolposkopisch sichtbaren Veränderung können mit Hilfe von verschiedenen morphologischen Kriterien eingeschätzt werden. Zu diesem sog. Grading dienen die morphologischen Kriterien Farbe, Oberflächenstruktur, interkapillärer Gefäßabstand, Abgrenzbarkeit der beobachteten Läsion, Vulnerabilität und Jodanfärbbarkeit des Oberflächenepithels. (Burghardt et al. 1989a, Reid et Scalzi 1985, Coppleson et al. 1993) Auch die Größe der zervikalen Läsion wird bei der Beurteilung und Einstufung des Dysplasiegrades berücksichtigt. (Tidbury et al. 1992, Kierkegaard et al. 1995) Zusätzlich werden verschiedene kolposkopische Zeichen und Phänomene postuliert und diskutiert, die spezifisch für bestimmte pathologische Portioveränderungen wie z.B. HPV- Infektion oder mittel- bis schwergradige intraepitheliale Neoplasien sind. (Barasso 1992) In der vorliegenden Arbeit wird in diesem Zusammenhang das kolposkopische Phänomen „ridge sign“ beschrieben und sein spezifisches Auftreten bei mittel- und schwergradigen Dysplasien der Cervix uteri untersucht. Verschiedene kolposkopische Scoresysteme werden derzeit in der Literatur zur Einschätzung des Schweregrades einer zervikalen Läsion mittels der morphologischen Kriterien beschrieben. Jedoch finden diese bislang keine breite Anwendung in der Praxis.

3.2.2. Das Kolposkopische Bild

Im Rahmen der Kolposkopie unterscheidet man zunächst die typische Transformationszone von der atypischen Transformationszone. In der typischen Transformationszone sieht man das nicht verhornende Plattenepithel der Ektozervix sowie das unter hormonellem Einfluss von der Endozervix in Richtung Portio vorgelagerte ektope Zylinderepithel. Plattenepithel ersetzt im Rahmen metaplastischer Geschehen zunehmend das Zylinderepithel. Man sieht neben offenen Ausführungsgängen des drüsigen Zylinderepithels Ovula Nabothi. Diese entsprechen Sekretanstauungen in von Plattenepithel überhäuteten Drüsenausführungsgängen.

Merkmale der atypischen Transformationszone sind essigweißes Epithel, Mosaik, Punktierung, Leukoplakie und/oder atypische Gefäße.

Die Weißfärbung des Epithels unter Essigsäure kommt durch Epithelquellung, insbesondere bei Störung des Zytoskeletts zustande. Punktierung und Mosaik sind Phänomene, die durch an die Oberfläche ziehende Gefäße hervorgerufen werden. Atypische Gefäße im Sinne von Korkenzieher- oder Haarnadelkapillaren, Kalibersprünge bzw. Gefäßabbrüche sind typisch für Karzinom und kommen nur dort vor. Als Leukoplakie wird ein weißer Fleck im Bereich des nativen Plattenepithels (vor Essigsäureapplikation) bezeichnet und entspricht einer Hyperkeratose des Plattenepithels. Mittels morphologischer Gradingkriterien ist dem erfahrenen Kolposkopiker die Einstufung des kolposkopischen Bildes hinsichtlich Schweregrad der Veränderungen möglich.

3.3. Der HPV- Nachweis

Seitdem die pathogenetische Rolle von HPV bei der Entstehung des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen bekannt ist, erlangt die HPV- Testung in der Diagnostik zunehmend an Bedeutung. Als Screeningmethode wird sie bislang noch nicht eingesetzt.

Die höchste Prävalenz von HPV findet sich bei Frauen im Alter von 25 Jahren oder jünger. Hier wird sie bei 45 bis 64% angegeben. (Brown et al. 2005, Tarkowski et al. 2004, Kahn et al. 2004) Jedoch entwickelt sich aus einer HPV- Infektion nur selten eine Präkanzerose oder ein Karzinom. (Merkert et al 1993, Ho et al. 1998)

Ca. 80% der HPV- Infektionen bilden sich innerhalb eines Jahres spontan zurück. Nach 2 Jahren ist bei 91% der initial betroffenen Patientinnen keine Infektion mehr nachzuweisen. Der durchschnittliche Verlauf einer HPV- Neuinfektion beträgt acht Monate. (Ho et al. 1998)

Peri- und postmenopausale Frauen profitieren eher von einer HPV- Testung, da die Prävalenz von HPV bei älteren Patientinnen deutlich geringer ist ($< 5\%$) und eine HPV- Positivität auf eine persistierende Infektion hinweist. (Merkert 1993, Elfgrén et al. 1996, Bosch et al. 2001) Diese geht mit einem hohem Risiko für die Entwicklung einer Präkanzerose bzw. Kanzerose an der Cervix uteri einher. Bei negativem HPV Test ist das Vorliegen bzw. die Entwicklung einer Dysplasie unwahrscheinlich. Derzeit steht im Mittelpunkt der wissenschaftlichen Diskussion,

inwieweit bei peri- und postmenopausalen Frauen mit negativem HPV- Test die Intervalldauer zwischen den zytologischen Screeninguntersuchungen verlängert werden können. (Schneider et al 2000) Weiterhin wird die HPV- Testung bei Frauen mit auffälligen zytologischen Befunden empfohlen. (Wright et al. 2002)

In der aktuell gängigen Praxis werden HPV Infektionen des Anogenitalbereiches durch direkten Nachweis von HPV- DNA im Gewebe oder Abstrich diagnostiziert. Die größte Bedeutung in der Diagnostik von high risk- HPV Infektionen haben derzeit als nicht amplifizierendes Verfahren die zweite Generation des Hybrid capture System (HC II) sowie als amplifizierende Verfahren zwei Konsensus- Primer- PCR- Systeme (Primer MY09/11 und Primer GP5+/6+). (Lorincz et al. 1996, Schiffmann et al. 1995, Manos et al. 1989, Jacobs et al. 1997) Kulasingam und Mitarbeiter wiesen in ihrer Studie für die HPV- Testung im primären Screening hinsichtlich des Nachweises hochgradiger Dysplasien oder Zervixkarzinomen eine höhere Sensitivität auf (bei geringerer Spezifität) als die Zytologie. Sie diskutierten die HPV- Testung im primären Screening auf Zervixpathologien - insbesondere bei Frauen im Reproduktionsalter - als eine mögliche Alternative zur Zytologie. (Kulasingam et al. 2002)

Der indirekte HPV- Nachweis anhand typischer morphologischer Veränderungen in der Zytologie der Zervixabstriche oder der Histologie von Zervixbiopsien (dies wäre jedoch als Screening nicht praktikabel) zeigt eine nur geringe Sensitivität bei hoher Spezifität. Auch der kolposkopische Nachweis von HPV Infektionen bereitet Schwierigkeiten. Pathognomonische Zeichen einer HPV- Infektion im kolposkopische Bild sind bis jetzt noch nicht definiert worden. Als mögliches spezifisches Zeichen einer HPV Infektion (ohne daraus resultierende Dysplasie) beschrieb Barasso 1992 neben Condylomata acuminata eine nicht- essigweiße mikrokapilläre Oberflächenstruktur. (Barasso 1992)

4. Terminologie präkanzeröser Zervixveränderungen

Für die Bezeichnung und Graduierung der präkanzerösen Veränderungen der Cervix uteri finden verschiedene Klassifikationen Anwendung.

Von Richart wurde 1973 der histologische Begriff der Cervikalen Intraepithelialen Neoplasie (CIN) geprägt. Sie ist in Deutschland die vornehmlich angewandte Terminologie in der Diagnosestellung prämaligener und maligner Pathologien im Bereich der Zervix und unterscheidet drei Schweregrade der prämaligen Epithelveränderungen.

- Bei einer leichtgradigen Dysplasie, entsprechend einer CIN I- Läsion, zeigen sich nur im unteren Drittel des Zervixepithels Zellatypien, vermehrte Mitosen und eine Schichtungsstörung.
- Sind bis zu zwei Drittel der Epithelschicht betroffen, so liegt eine mittelgradige Dysplasie, entsprechend einer CIN II Läsion, vor.
- Ist lichtmikroskopisch über zwei Drittel des Epithels in seiner Schichtung gestört und zeigt Kernatypien und vermehrte Mitosefiguren, entspricht dies einer schwergradigen Dysplasie, d.h. einer CIN III. Ebenfalls das Carcinoma in situ (CIS) wird in der Klassifikation nach Richart zur CIN Läsion Grad III gezählt. Es ist dadurch charakterisiert, dass die gesamte Epithelbreite einen gestörten Aufbau zeigt mit Zellatypien, verschobener Kern- Plasmarelation und gehäuft und atypischen Mitosen. Im Gegensatz zum Zervixkarzinom ist jedoch beim Carcinoma in situ die Intaktheit der Basalmembran gewahrt, d.h. es liegt keine Stromainvasion vor. (Richart 1973)
Die Terminologie von Richart ist eine rein histologische Klassifikation.

Auf der Bethesda Konferenz 1988 wurde ein zweites Klassifikationssystem konzipiert, ausgehend von der Zytologie. Es berücksichtigt zusätzlich die Zell- und Gewebsveränderungen, die durch eine HPV- Infektion hervorgerufen werden. Zwei Schweregrade der prämaligen Veränderungen an der Cervix uteri werden unterschieden.

- Zur Gruppe der Low Grade Squamous Intraepithelial Lesions (LGSIL) werden alle Läsionen gezählt, die mit CIN I- typischen Zellatypien und/oder zellulären Zeichen einer HPV- Infektion (Koilozyten) einhergehen.
- Davon unterschieden werden High Grade Squamous Intraepithelial Lesions (HGSIL) mit zellulären Atypien entsprechend CIN II- und CIN III- Läsionen.
- Läsionen mit Zellatypien, die nicht typisch für CIN I oder eine HPV- Infektion sind, werden als Atypical Squamous Cells Of Undetermined Significance (ASCUS) definiert.

V.a. auf dem amerikanischen Kontinent findet die Bethesda Klassifikation Anwendung. Und obwohl sie primär im Rahmen der zytologischen Zervixdiagnostik konzipiert wurde, findet sie

auch in der Zervix- Histopathologie Anwendung neben der CIN- Klassifikation. In Europa wird die Bethesda Terminologie kaum angewandt. Kritisiert an ihr wird v. a. die fehlende exakte Unterscheidung zwischen leicht-, mittel- und schwergradiger Dysplasie, unabhängig vom Bestehen oder Nichtbestehen einer HPV Infektion. (Morris et al. 1996)

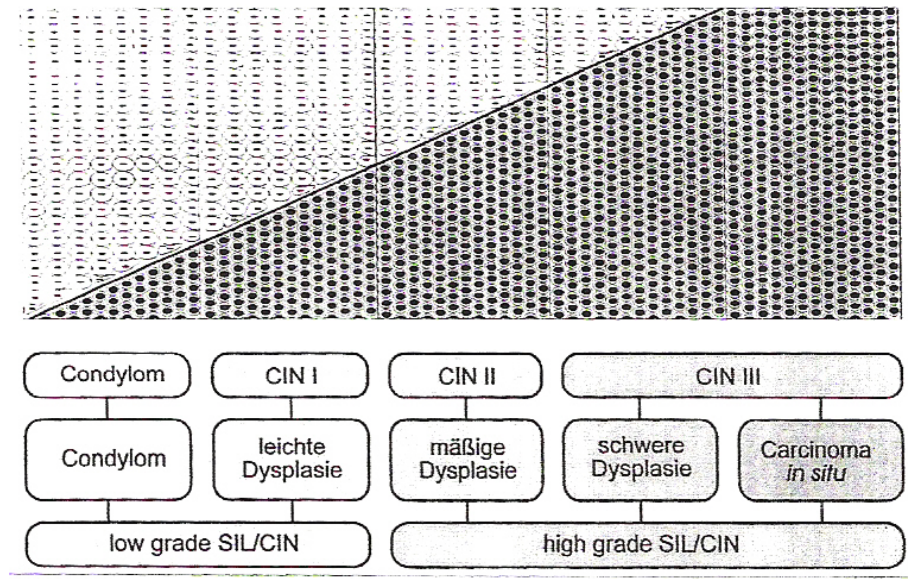


Abbildung: Histologische Klassifikationssysteme der zervikalen Präkanzerosen
(entnommen aus Scriptum für Hauptvorlesung „Frauenheilkunde“ FSU Jena 1998, A. Schneider)

5. Therapie von Präkanzerosen und Möglichkeiten der Prävention

5.1. Therapie von CIN

Die Therapie von cervicalen intraepithelialen Neoplasien richtet sich sehr nach dem Schweregrad der Dysplasie. Leichtgradige Dysplasien (CIN I) regredieren in bis zu 70% der Fälle spontan. (Östor 1993) Aufgrund dessen ist bei histologischem Nachweis (Biopsie) von CIN I die zytologische und kolposkopische Kontrolle in drei Monaten ausreichend. Eine chirurgische Intervention ist zunächst nicht notwendig. Persistiert jedoch die Läsion über 24 Monate bzw. ist

eine Progression zur höhergradigen Dysplasie nachzuweisen, ist die chirurgische Therapie angezeigt. In der Therapie von Präkanzerosen der Cervix uteri stehen neben destruierenden Verfahren wie CO₂-Laservaporisation, Kryotherapie und Elektrokauterisation Exzisionsverfahren wie Laserkonisation, elektrische Hochfrequenzschlinge und Messerkonisation zu Verfügung. Destruierende Verfahren sind indiziert bei leichtgradig dysplastischen Läsionen, die rein ektozervikal gelegen sind. Vor der Destruktion der Läsion muss eine Biopsie zur histopathologischen Untersuchung erfolgen. Bei Ausdehnung der Läsion nach endozervikal sowie bei mittel- und schwergradigen Dysplasien kommen exzidierende Verfahren zur Anwendung. Das Exzidat wird komplett histologisch aufgearbeitet und untersucht. (Schneider 1998)

Bei Vorliegen von PAP IIID oder PAP IVA im zytologischen Abstrich ist grundsätzlich die kolposkopische Evaluation, ggf. mit Biopsieentnahme, indiziert.

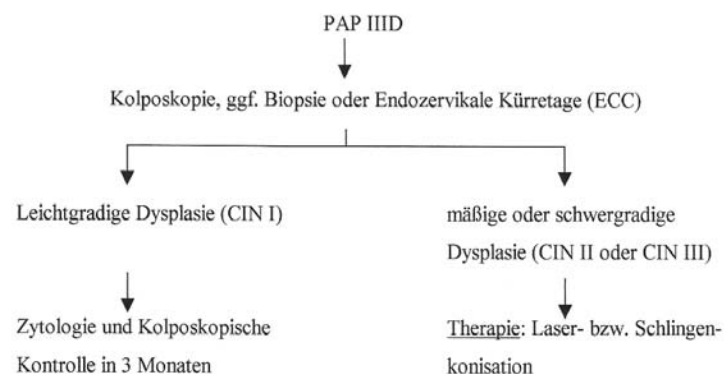


Abbildung: Vorgehen bei zytologischem Befund PAP IIID

(entnommen aus Scriptum für Hauptvorlesung „Frauenheilkunde“ FSU Jena 1998, A. Schneider)

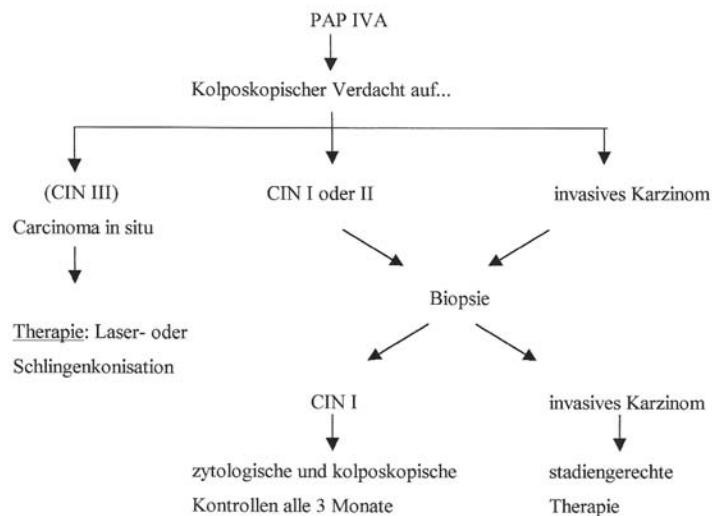


Abbildung: Vorgehen bei zytologischem Befund PAP IVA

(entnommen aus Skriptum für Hauptvorlesung „Frauenheilkunde“ FSU Jena 1998, A. Schneider)

5.2. Prävention

Da HPV der entscheidende Faktor in der Ätiopathogenese des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen ist, gewinnt in der Prävention von zervikalen Neoplasien der HPV- Test zunehmend an Bedeutung. Jedoch muss berücksichtigt werden, dass die Inzidenz von HPV bei jungen Frauen sehr hoch ist, sich aber bis 80% der Infektionen innerhalb von 12 Monaten spontan zurückbilden. Nur 20% der Infektionen persistieren bzw. kommt es zur Entwicklung einer Krebsvorstufe. Aus 2% der HPV- Infektionen entwickelt sich ein Karzinom. (zur Hausen 1991b) Dementsprechend ist die Spezifität der HPV- Testung bei jungen Frauen gering, und ein positiver HPV- Test hat eine nur geringe Aussagekraft hinsichtlich der Entwicklung einer Präkanzerose. Frauen mit auffälliger Zytologie bzw. V. a. leichtgradige Dysplasie profitieren am meisten von wiederholten HPV- Testungen. Bei wiederholt positiven HPV Nachweisen ist das Risiko einer Progression der Dysplasie deutlich erhöht. Weiterhin ist ein positiver HPV- Test nach erfolgter Therapie einer schwergradigen Dysplasie ein Indikator für das Fortbestehen bzw. ein Rezidiv der Läsion. (Elfgrén et al. 1996, Bosch et al. 2001) Bei negativem HPV Befund ist die Entwicklung einer höhergradigen Dysplasie bzw. eines Zervixkarzinoms sehr unwahrscheinlich.

In Deutschland sowie in weiten Teilen der Welt werden im Rahmen der gynäkologischen Krebsvorsorgeuntersuchung bislang regelmäßig nur Zytologischer Abstrich und Kolposkopie angewandt. Diese Screeninguntersuchungen entsprechen einer sekundären Prävention, d.h. prämaligne Veränderungen sollen möglichst frühzeitig erkannt und vor Manifestation eines malignen Geschehens therapiert werden.

Ziel intensiver Forschung war in den letzten Jahren die Entwicklung von Impfstoffen gegen HPV. Zwei präventive Impfstoffe gegen HPV wurden 2006 bzw. 2007 in Deutschland zugelassen und wurden 2007 auch in die Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) mit aufgenommen: der tetravalenter Impfstoff Gardasil™ (gegen HPV 6, 11, 16, 18) und der bivalente Impfstoff Cervarix® (gegen HPV 16 und 18). Beide Impfstoffe beinhalten als „target“-Strukturen Proteine des L1- Bereiches des viralen Genoms (virus- like- particles). Von der STIKO wird die Impfung allen Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahren empfohlen. In mehreren großen Studien wurde nachgewiesen, dass vor allem HPV- negative Mädchen und junge Frauen von der Impfung profitieren. Durch die Impfung lassen sich bei ihnen bis zu 98% der HPV- assoziierten pathologischen Zervixveränderungen verhindern. (Ault 2007, FUTURE II Studie 2007, Paavonen et al. 2007, Rambout et al. 2007)

Therapeutische Impfungen gegen HPV im Sinne der sekundären Prävention sind derzeit noch Gegenstand klinischer Forschung. (Kim et Yang 2006, Lin et al. 2006, Ohlschlager et al. 2006, Qian et al. 2006)

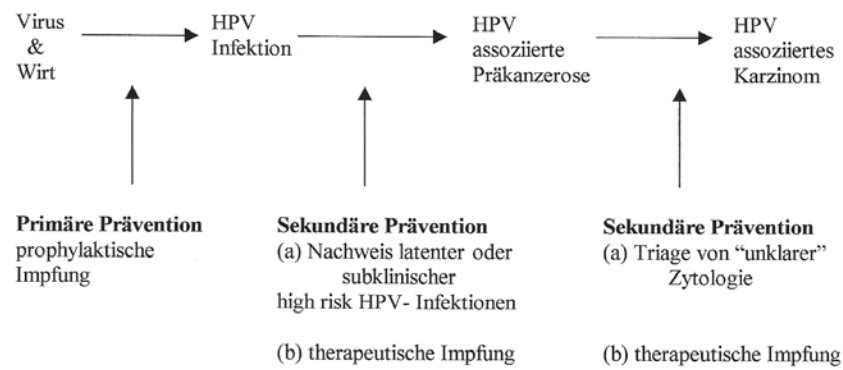


Abbildung: Mögliche Indikationen für HPV- Nachweis oder Impfung gegen HPV im Rahmen der Prävention des Zervixkarzinomes
(entnommen aus Scriptum für Hauptvorlesung „Frauenheilkunde“ FSU Jena 1998, A. Schneider)

III. Material und Methoden

1. Untersuchungsaufbau

In dieser Studie wurden retrospektiv Kolpophotogramme von 592 Patientinnen von zwei erfahrenen Kolposkopikern (Untersucher A: 25 Jahre Kolposkopie, Untersucher B: 4 Jahre Kolposkopie) und einem Anfänger in der kolposkopischen Diagnostik (Untersucher C: Grundkenntnisse ohne Erfahrung) beurteilt.

Die Beurteilung erfolgte unter Standardbedingungen und unabhängig voneinander. Weiterhin fehlte jegliche Kenntnis bezüglich Alter, Zytologie, HPV- Infektion, Histologie oder anderen anamnestischen Daten der Patientinnen.

Der von jedem Untersucher für jede Patientin erhobene Befund umfasste zum einen die Einstufung der Veränderungen an der Cervix uteri in einen Dysplasiegrad, zum anderen die Festlegung über Vorhandensein oder Fehlen des spezifischen kolposkopischen Zeichens „ridge sign“ (siehe unten) im Bereich der Transformationszone.

Die Erstbefundung der Kolpophotogramme fand im Zeitraum von Mai bis August 1998 statt. Eine Zweitbeurteilung aller Kolpophotogramme wurde im Zeitraum September bis November 1998 durchgeführt.

Für alle Patientinnen lag eine histomorphologische Verifikation der Veränderungen an der Portio uteri vor. Diese wurde als Goldstandard angesehen.

Die kolposkopischen Verdachtsdiagnosen wurden mit den histologischen Diagnosen verglichen. Weiterhin wurde der Zusammenhang zwischen „ridge sign“ (siehe unten) und dem Alter der Patientinnen untersucht. Für 575 der 592 Patientinnen lagen die HPV- Testergebnisse von Zervix- Abstrichen vor. Für diese Kohorte wurde die Assoziation zwischen Bestehen oder Fehlen eines eindeutigen ridge signs und der Infektion mit high risk HPV untersucht.

Im Weiteren wurden die Kolpophotogrammdiagnosen der Untersucher untereinander, sowie die Diagnosen von Erst- und Zweitbegutachtung jedes einzelnen Untersuchers miteinander verglichen.

2. Patientinnen

Die befundeten Kolpophotogramme entstammten der Dokumentation kolposkopischer Untersuchungen, die in der Frauenklinik der Friedrich-Schiller-Universität Jena im Rahmen einer Dysplasiesprechstunde durchgeführt werden.

Die Patientinnen dieser Dysplasiesprechstunde waren zum einen Frauen, die von niedergelassenen Gynäkologen wegen einer kolposkopisch suspekten Portio und/oder einem auffälligen zytologischen Befund (PAP) und/oder HPV- Positivität zur kolposkopischen Untersuchung und histologischen Abklärung mittels Biopsie in die Frauenklinik der FSU Jena überwiesen wurden.

Zum anderen waren eine Anzahl von Patientinnen der Dysplasiesprechstunde Teilnehmerinnen an der Studie „Krebsvorsorge und HPV: Prognostische Relevanz des primären HPV- Screenings für die Entstehung schwergradiger zervikaler Neoplasien“. Diese prospektive Langzeitstudie lief seit Februar 1996 an der Frauenklinik Jena. Die Studienpopulation umfasste Frauen der Altersgruppe 18 - 70 Jahre, die sich aus dem Patientenstamm von sieben gynäkologischen Praxen aus dem ostthüringer Raum rekrutierten. Zu den Einschlusskriterien für diese Studie gehörten neben der Durchführbarkeit von Zytologie, Kolposkopie und HPV- Abstrich eine unauffällige Zytologie bis zu einem Jahr vor der Untersuchung bzw. die gynäkologische Erstuntersuchung. Ausschlusskriterien waren Zustand nach Konisation und/oder Hysterektomie, schwere Erkrankungen sowie Schwangerschaft. (Schneider 1996)

In der vorliegenden Arbeit wurden die Befunde von 348 Studienpatientinnen und 236 Dysplasiesprechstunden- Patientinnen mit vorbestehenden Portioauffälligkeiten untersucht. In der retrospektiv durchgeführten Studie war bei 8 Patientinnen die Zuordnung zur entsprechenden Gruppe nicht möglich. Die Untersuchung im Rahmen der Dysplasiesprechstunde setzte sich aus Kolposkopie, Zytologie und HPV Abstrich zusammen.

3. Kolposkopische Untersuchung

Nach der Einstellung der Cervix uteri mit einem sog. „Entenschnabelspekulum“ nach Graves erfolgte eine erste Inspektion der Portio uteri, um die Formation der Portio sowie das Vorliegen von Leukoplakien zu beurteilen. Dem folgend wurde 5%ige Essigsäure im Portiobereich appliziert. Während die Essigsäure auf Zylinder- und Plattenepithel einwirkte, erfolgte unter kolposkopischer Sicht die Abstrichabnahme für die zytologische Diagnostik und die Testung auf HPV Infektion. Die Entnahme des Materials für die zytologische und den HPV- Nachweis wurde mittels Bürstchen (Cyto-Brush) und mittels Watteträger von der Endo- und Ektozervix sowie vom hinteren Scheidengewölbe durchgeführt. Nach dem Ausstrich des Bürstchens auf Objektträger für die Zytologie wurde das an Bürstchen und Watteträger verbliebene Zellmaterial jeweils in 3ml sterile Pufferlösung asserviert und stand so für die HPV- Diagnostik zur Verfügung.

Im Anschluss an die Abstrichentnahme erfolgte die kolposkopische Untersuchung. Anwendung fand dabei das Stereokamerakolposkop Modell „IDF“ der Firma Leisegang. Mit ihm ist die Inspektion der Portio uteri unter 7,5-, 15- und 30-facher Vergrößerung möglich, die photographische Dokumentation des Portiobefundes kann bei jeder Vergrößerung erfolgen. (Bauer 1993; Wright 1993; Herr Graf, Firma „Saalemed“, persönliche Mitteilung) Für die photographische Dokumentation der kolposkopischen Diagnostik wurden 35 mm Diafilme mit 100 ASA/21° Lichtempfindlichkeit von der Firma Kodak verwendet („Kodak PROCESS E-6 Ektachrome 100Hc“). (Bauer 1993)

Die Portio uteri wurde zunächst nach mehrminütigem Einwirken der 5%igen Essigsäure beurteilt und ein erstes Kolpophotogramm zur Befunddokumentation aufgenommen.

Nach Durchführung der Schillerschen Jodprobe mit 3%iger Jodlösung (Lugol'sche Lösung) erfolgte wiederum die Beurteilung des kolposkopischen Bildes und die Anfertigung eines zweiten Kolpophotogramms. (Shier 1993) Ziel der Jodprobe ist die genaue Abgrenzung der Läsion vom Nachbargewebe sowie - im Rahmen des Gratings - die Beurteilung der Jodanfärbbarkeit des Epithels. Glykogen, welches in Plattenepithelzellen gespeichert wird, wird durch Jodlösung dunkelbraun bis schwarz gefärbt. (jodpositives nichtverhornendes Plattenepithel der Cervix uteri) Atypisches Plattenepithel, metaplastisches Epithel enthalten nur wenig oder

kein Glykogen. Dementsprechend zeigt sich nur eine geringe oder keine Anfärbung im Rahmen der Jodprobe. (jodnegativ)

Weiterhin wurden bei jeder Patientin zur histologischen Verifikation kolposkopisch gestützte Knipsbiopsien oder, bei schwer einsehbarer Transformationszone, eine endocervicale Kürretage (ECC) durchgeführt. Die Biopsien von der Portio uteri wurden grundsätzlich am punctum maximum (Stelle der vermutlich schwerstgradigen Veränderung) entnommen. (Johnson 1996)

4. Histologische Bewertung als Goldstandard

Die histologische Beurteilung der Zervixbiopsien galt in der vorliegenden Arbeit als Referenzdiagnostik. Die Befundung erfolgte durch einen Pathologen des pathologischen Instituts der FSU Jena nach festgelegten Kriterien. Ca. 90% der von den Frauen der Studienpopulation entnommenen Knipsbiopsien (Studienprotokoll 1996) wurden durch zwei weitere unabhängige Experten reevaluiert. Unterschieden sich die Bewertungen, so galt der mehrheitliche Befund. Unterschieden sich alle drei Bewertungen, so wurde nach erneuter Begutachtung eine Konsensusentscheidung getroffen. Die Pathologen hatten bei ihrer Befundung keine Information über klinische Symptome, Ergebnisse der Zytologie, Kolposkopie oder der HPV- Testung.

Die Knipsbiopsien wurden zur histologischen Diagnostik in Serien bis zu 20 Einzelschnitten aufgearbeitet. Anschließend wurde das histologische Material mittels Hämatoxylin- Eosin gefärbt. Die histomorphologische Einstufung erfolgte nach der CIN- Klassifikation (Richart 1973):

- Geringgradige Dysplasie (CIN I): mäßiggradig vergrößerte, atypische Kerne im unteren Drittel der Epithelschicht mit einzelnen typischen Mitosen. Verstärkte Proliferation im unteren Epitheldrittel. Die zwei oberen Drittel zeigen eine noch erhaltene Epithelschichtung
- Mittelgradige Dysplasie (CIN II): Zell- und Kernatypien in etwa zwei Drittel der Epithelschicht mit vermehrten Mitosen
- Schwergradige Dysplasie (CIN III): Ersatz aller Epithelschichten durch atypisches Plattenepithel mit aufgehobener Schichtung und zahlreichen Mitosen

- Carcinoma in situ (Cis): Das Epithel zeigt alle Merkmale eines Karzinoms mit plump zur Tiefe vorgeschobenen Epithelzapfen (plumpes Vorwuchern gegen das Stroma oder Ersatz der zervikalen Drüsen) und atypischen Mitosen. Die Basalmembran ist intakt. (Thomas 1996, Pfleiderer 2000)
- Invasives Karzinom: Überschreitung der Basalmembran, wobei zwischen Mikroinvasion mit maximaler Invasionstiefe von 5 mm und Oberflächenausdehnung nicht mehr als 7mm und Invasion von mehr als 5mm Tiefe unterschieden werden kann. Diese Unterteilung wurde jedoch bei der histologischen Diagnose der Portiobiopsate nicht berücksichtigt - beides ging als histomorphologische Diagnose „Invasives Karzinom“ in den Vergleich Histologie - Kolposkopie ein.
- Metaplasie: Ersatz von Zylinderepithel durch mehrschichtiges Plattenepithel. Dieses erfolgt durch Proliferation und Differenzierung von unter dem Drüsenepithel liegender Reservezellen. Im Rahmen einer regelrecht ablaufenden Metaplasie können die morphologischen Stadien „Reservezellhyperplasie“, „unreife Metaplasie“ und „reife Metaplasie“ unterschieden werden. (Herting et Hanrath 1994)

5. HPV- Nachweis

In der Frauenklinik Jena wird HPV-DNA nach der Methode von Jacobs und Mitarbeitern (Jacobs et al 1997) nachgewiesen. Diese umfasst einen enzyme immunoassay (EIA) zur gruppenspezifischen Detektion von 14 high risk und 6 low risk HPV- Typen im Anschluss an eine Polymerasekettenreaktion (PCR) mit den general primern GP5+ und GP6(+).

Nach Aufarbeitung des Abstrichmaterials erfolgt die Amplifikation mittels PCR mit den Primern GP5+/bioGP6+. Aufgrund der verbesserten Primerstruktur von GP5+ und GP6+ sind für einen positiven HPV- Nachweis nur 10 bis 200 infizierte Zellen erforderlich. Die Amplifikation erfolgt im konservierten L1 Bereich des viralen Genoms, dadurch können mindestens 20 HPV- Typen nachgewiesen werden.

Die Detektion der HPV spezifischen Amplimere erfolgt mittels Einsatz HPV- typenspezifischer Oligonucleotide über einen enzyme immunoassay (EIA) mit Auswertung der optischen Dichte bei 405 nm. Bislang können 14 high risk HPV Typen (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56,

58, 59, 66, 68) und 6 low risk Typen (HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44) als Einzeltypen und/oder gruppenspezifisch nachgewiesen werden. Die Aufdeckung einer Infektion mit mehreren HPV-Typen ist möglich. (Jacobs et al. 1997, de Roda Husman et al. 1995, van den Brule 1990)

6. Erstellung des Untersuchungsmaterials

Aus den Kolpophotogrammen aller Patientinnen der Dysplasiesprechstunde wurde nach dem Zufallsprinzip eine Stichprobe aus Diapositiven von 592 Patientinnen erstellt. Die Stichprobe setzte sich aus 355 Studienpatientinnen (Studienprotokoll 1996) und 236 Patientinnen, die zur Abklärung eines suspekten Befundes (Zytologie, Kolposkopie und/oder HPV) in die Sprechstunde überwiesen wurden, zusammen. Pro Patientin wurde je ein Photogramm der Portio nach Aufbringen der 5%igen Essigsäure und ein Photogramm nach Applikation der 3%igen Jodlösung zusammengestellt. Kolpophotogramme von Patientinnen mit Zustand nach Konisation oder Hysterektomie gingen nicht in die Studiauswertung mit ein. Sämtliche Kolpophotogramme wurden anonymisiert.

7. Befunderhebung

7.1. Durchführung der Kolpophotogrammbefundung

Die Kolpophotogramme wurden von zwei erfahrenen Kolposkopikern (Untersucher A: 25 Jahre Kolposkopische Erfahrung, Untersucher B: 4 Jahre kolposkopische Erfahrung, wobei kolposkopische Untersuchung von 3-4 Patientinnen täglich) und einem Anfänger der kolposkopischen Diagnostik (Untersucher C: keine kolposkopische Erfahrung) erneut angeschaut und voneinander unabhängig befundet.

Die Befundung der Kolpophotogramme erfolgte mittels Diaprojektion unter standardisierten Bedingungen:

Zur Darstellung der Kolpophotogramme wurde ausschließlich ein Diaprojektor an ein und derselben Projektionsleinwand benutzt. Die Beurteilung wurde bei maximaler Verdunkelung durchgeführt, um den Bildkontrast zu optimieren. Durch die Diaprojektion auf eine Leinwand

wurde eine ca. 16fache Vergrößerung des Kolpophotogrammbildes erreicht. Die Betrachtung erfolgte aus 4m Entfernung.

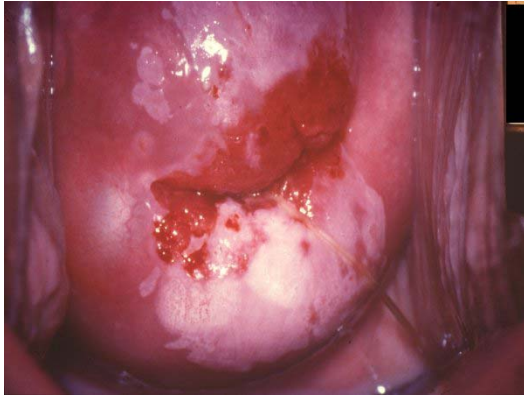
Für die Befunddokumentation waren die Diagnosen „normale Portio“, „Metaplasie“, „typische Transformationszone“, „atypische Transformationszone“, „Entzündung“, „CIN I“, „CIN II“, „CIN III“, „Zervixkarzinom“ und „Condylomata acuminata“ zugelassen. Alle drei Untersucher hatten keine Information über Name oder Alter der Patientin, Anamnese, klinische Symptome, HPV- Infektion oder Ergebnisse der zytologischen oder histologischen Diagnostik.

Neben der Einschätzung des Kolpophotogramms hinsichtlich pathologischer Veränderungen an der Portio uteri und Einstufung dieser in die verschiedenen Dysplasiegrade legte sich jeder Untersucher bei jeder Patientin fest bezüglich des Vorkommens oder Fehlens eines „ridge signs“ als spezifisches kolposkopisches Zeichen.

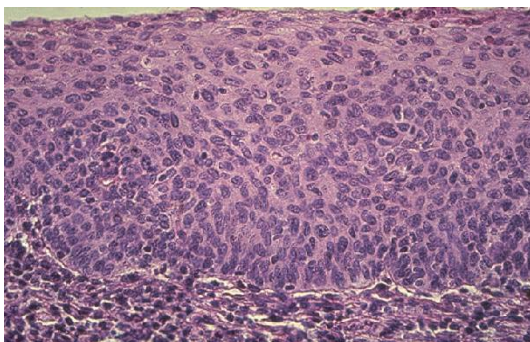
7.2. Definition des kolposkopischen Phänomens „ridge sign“

Das „ridge sign“ oder „Bergrückenphänomen“ wurde definiert als zervikalkanalnah gelegener, essigweißer, stark opaker Plattenepithelbezirk, der sich scheinbar bergrückenartig gegen das Zylinderepithel vorschiebt. Diese Plattenepithelläsion ist verdickt und kann zungenförmig bis in den Zervikalkanal hineinragen. Ähnlich verdickte und stark essigweiße Plattenepithelinseln, die außerhalb der Transformationszone liegen, werden nicht als ridge sign angesehen.

Die Untersucher gehen davon aus, dass das Plattenepithel des ridge signs bzw. in dessen unmittelbarer Nähe mäßig- bis schwergradig dysplastisch verändert ist mit Zell- und Kernatypien, gehäuften Mitosen und einer deutlichen Schichtungsstörung. (siehe Abbildungen)



Kolposkopisches Phänomen „ridge sign“



Histologisches Bild „CIN III“

Wenn die eindeutige Zuordnung der Veränderungen an der Portio uteri zu den Diagnosen „eindeutiges ridge sign“ oder „kein ridge sign“ nicht möglich war, so war die Diagnose „fragliches ridge sign“ zugelassen. Derart beurteilte „fragliche oder angedeutete“ ridge signs hatten zwar die Formation des Bergrückenphänomens, das Epithel wirkte jedoch zarter, weniger dick und weniger opak.

7.3. Zeitversetzte Zweitbeurteilung aller Kolpophotogramme

Die Zweitbewertung der Kolpophotogramme erfolgte in einem Abstand von 4 Monaten zur Erstbefundung. Bei der Zweitbeurteilung waren den Untersuchern die Einschätzungen der Erstbefundung nicht bekannt, und wiederum waren die Kolpophotogramme anonymisiert. Diese zweite Beurteilung ermöglichte, im Rahmen der Auswertung auch die Intra- Untersucher-Korrelation zu ermitteln, d.h. die Übereinstimmung der Kolpophotogrammbefunde von Erst- und Zweitbeurteilung eines Untersuchers. Die Intra- Untersucher- Korrelation bzw.

Intraobserverreliabilität (Reproduzierbarkeit) als Testgütekriterium wird definiert als Maß für die Konsistenz eines Ergebnisses bei wiederholter Befundung desselben Objektes durch einen Untersucher. (Guggenmoos- Holzmann et Wernecke 1996)

8. Bearbeitung der Ergebnisse

8.1. Zusammenfassung der Kolpophotogrammbefunde in vier Diagnosegruppen

Für die Betrachtung, den Vergleich und die Auswertung der Kolpophotogrammbewertungen wurden deren Befunde zusammengefasst in vier mögliche Diagnosen: „kein V. a. CIN“, „V. a. CIN I“, „V. a. CIN II/III“ und „V. a. Zervixkarzinom“.

Die Verdachtsdiagnose „kein CIN“ enthielt alle Kolpophotogramme, auf denen keine Krebsvorstufen oder Karzinome zu sehen waren , unter „kein V. a. CIN“ wurden also die Kolpophotogrammdiagnosen „normale Portio“, „Metaplasie“, „typische Transformationszone“, „atypische Transformationszone“ und „Entzündung“ subsummiert. Auch die alleinige kolposkopische Diagnose „Condylomata acuminata“ wurde als „kein V. a. CIN“ kodiert. Diagnostizierten die Untersucher zusätzlich zu den Condylomen dysplastische Veränderungen an der Portio uteri, so wurde der Dysplasiegrad, d.h. die pathologisch „höhergradige“ Veränderung, als Diagnose verschlüsselt.

Die mit Hilfe von Gradingkriterien erhobenen Kolpophotogrammbefunde „CIN I“ und „Zervixkarzinom“ gingen jeweils als diese Verdachtsdiagnosen in die Auswertung ein.

Die nach entsprechenden Gradingkriterien getroffenen Kolpophotogrammeinschätzungen „V. a. CIN II“ und „V. a. CIN III“ wurden für die Auswertung zusammengefasst zur Diagnose „V. a. mäßig- bis schwergradige Dysplasie“ (CIN II/III).

8.2. Zusammenfassung der histologischen Diagnosen in vier Diagnosegruppen

Auch die histologischen Diagnosen wurden in Diagnosegruppen zusammengefasst. Die Diagnosen „CIN II“ und „CIN III“ wurden in den auswertenden Betrachtungen als Dysplasiegruppe „CIN II/III“ angesehen. Unter „kein CIN“ wurden alle histologisch nichtdysplastischen Veränderungen wie regelrechtes Epithel, unreife und reife Metaplasie mit und ohne Reservezellhyperplasie, endozervikale glanduläre Hyperplasie, Epithelatrophie, Akanthose, Zervizitis und weiteres eingegliedert. (Herting et Hanrath 1994, OÄ Dr.med. Kühne-Heid, Institut für Pathologie der FSU Jena, persönliche Mitteilung)

8.3. Übereinkunftsdiagnose von Untersucher A und Untersucher B

Im Rahmen der Vorbereitung der Ergebnisse zur Auswertung wurden die Kolpophotogrammbefunde von Untersucher A und Untersucher B bezüglich des ridge signs zu einer „Übereinkunftsdiagnose“ zusammengefasst.

Bei Übereinstimmung der Diagnosen von Untersucher A und B das ridge sign betreffend, war auch die Übereinkunftsdiagnose dementsprechend. (siehe Abbildung)

Bei Differenzen der Einschätzung über Bestehen eines eindeutigen bzw. fraglichen oder Fehlen eines ridge signs zwischen Untersucher A und B ging in die Übereinkunftsdiagnose immer jeweils die „mindergradige“ Einschätzung ein.

D.h. bei Übereinkunft der Diagnosen „eindeutiges ridge sign“ und „fragliches ridge sign“ wurde als gemeinsame Diagnose „fragliches ridge sign“ gestellt.

Stufte ein Untersucher das Bergrückenphänomen als fraglich ein, der andere Untersucher interpretierte die Portio- Veränderungen nicht als ridge sign, so wurde die Übereinkunftsdiagnose „kein ridge sign“ getroffen.

Bei einer Diskrepanz im Sinne von „eindeutiges ridge sign“ versus „kein ridge sign“ war die Übereinkunftsdiagnose „kein ridge sign“.

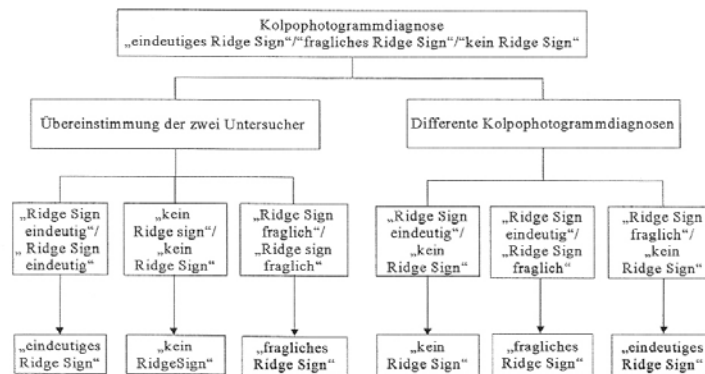


Abbildung: Übereinkunftsdiagnose Untersucher A und B

9. Auswertung der Ergebnisse

9.1. Themen der auswertenden Betrachtungen

Themen der auswertenden Betrachtungen waren (1) der Vergleich Kolposkopiebefund mit der Histologie, (2) Ermittlung der Testgütekriterien des ridge sign als kolposkopisches Zeichen für das Vorliegen einer mäßig- bis schwergradigen Dysplasie, (3) Untersuchung einer Korrelation zwischen Vorhandensein eines ridge signs und dem Alter der Patientin, (4) Untersuchung des Zusammenhanges zwischen Vorhandensein eines ridge signs und high risk HPV Positivität, (5) Untersuchung der Inter- Untersucher- Korrelation der kolposkopischen Diagnosen und (6) Untersuchung der Intra- Untersucher- Korrelation der kolposkopischen Diagnosen.

- (1) Im Rahmen der Auswertung wurden zunächst die kolposkopischen Verdachtsdiagnosen der drei Untersucher jeweils mit der histologischen Verifikation verglichen und die Validität der Kolposkopie für die Diagnostik mittel- und schwergradiger Dysplasien der Cervix uteri ermittelt.
- (2) Im weiteren wurde betrachtet, wie häufig das kolposkopische Zeichen ridge sign in Abhängigkeit von der Histomorphologie zu beobachten ist. Die Testgütekriterien

Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert sowie die Odds Ratio für das eindeutige ridge sign als Zeichen einer mäßig- bis schwergradigen Dysplasie wurden ermittelt. Dies erfolgte sowohl für die Übereinkunftsdiagnose als auch für die ridge sign- Diagnosen von Untersucher A, B und C einzeln. Im Rahmen dieses Auswertungspunktes wurde weiterhin die Assoziation des „fraglichen“ ridge signs zu CIN II/III- Läsionen der Cervix uteri untersucht.

- (3) Ein nächster Betrachtungspunkt war die Korrelation zwischen ridge sign und Alter der Patientin. Es wurde geprüft, ob es signifikante Altersunterschiede zwischen den Patientinnen mit und Patientinnen ohne eindeutigem ridge sign gab.
- (4) Die Untersuchung des Zusammenhanges zwischen ridge sign und high risk HPV Infektion war ein weiterer Aspekt dieser Studie. Die Ergebnisse wurden dahingehend ausgewertet, ob es Unterschiede in der Häufigkeit einer high risk HPV- Infektion zwischen Patientinnen mit eindeutigem ridge sign und Patientinnen ohne eindeutiges ridge sign gab. Weiterhin wurde untersucht, ob das ridge sign als Marker für eine high risk HPV Infektion angesehen werden kann. Alle Betrachtungen wurden jeweils für die Übereinkunftsdiagnose und für die Diagnosen der Einzeluntersucher A und B durchgeführt.
- (5) Um Aussagen über die Reproduzierbarkeit kolposkopischer Diagnosen machen zu können, wurden die Kolpophotogrammdiagnosen der Erstbefundung der Untersucher untereinander verglichen und nach Übereinstimmung durchgesehen. Die Inter-Untersucher- Korrelation (Interobserverreliabilität) als Maß für die Konsistenz eines Ergebnisses bei der Befundung desselben Objektes durch zwei oder mehr Untersucher wurde bestimmt. Sowohl die Diagnosen bezüglich des Dysplasiegrades der Portioveränderungen als auch bezüglich des ridge signs wurden nach Übereinstimmung zwischen den Begutachtern untersucht.
- (6) Als weiterer Schritt erfolgte die Bestimmung der Intra- Untersucher- Korrelation (Intraobserverreliabilität), d. h. die Ermittlung der Übereinstimmung der Erst- und

Zweitdiagnose eines Untersuchers. Wiederum wurden dabei sowohl die Dysplasiediagnosen der Untersucher als auch die Diagnosen bezüglich des ridge sign in die Betrachtung gezogen.

9.2. Statistik

Die statistischen Berechnungen wurden mit dem SPSS Programm für MS Windows 10.0 durchgeführt.

Zum Nachweis einer signifikanten Abhängigkeit zwischen zwei Merkmalen wurde die Odds Ratio mit einem 95% Konfidenzintervall angegeben. Getestet wurden diesbezüglich der Zusammenhang zwischen den Kolpophotogramm- Diagnosen „V. a. CIN II/III“ und der Histologie, der Zusammenhang zwischen der Diagnose „eindeutiges ridge sign“ und dem Vorliegen von CIN II/III und der Zusammenhang zwischen der Diagnose „fragliches ridge sign“ und dem Vorliegen einer histologisch verifizierten CIN II/III- Läsion.

Die Parameter der Validität eines diagnostischen Tests wie Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert wurden über Kreuztabellen bestimmt.

Zur Prüfung eines signifikanten Altersunterschiedes zwischen Patientinnen mit und ohne eindeutigen ridge sign wurde der Mann- Whitney- U- Test als nichtparametrischer Test für zwei unabhängige Stichproben angewendet. Der Mann- Whitney- U- Test wurde mit einer asymptotischen zweiseitigen Signifikanz durchgeführt. Die Ergebnisse wurden als statistisch signifikant betrachtet, wenn deren p-Werte $\leq 0,05$ betrugen. Das Signifikanzniveau lag also bei $\alpha = 0,05$ (5% Irrtumswahrscheinlichkeit).

Um signifikante Häufigkeitsunterschiede nachzuweisen, wurden χ^2 Tests durchgeführt. Aufgrund des großen Umfanges der untersuchten Kohorte wurde der χ^2 Test nach Pearson mit zweiseitiger exakter Signifikanz angewendet. Die Unterschiede in der Häufigkeit einer high risk HPV Infektion zwischen Frauen mit und ohne eindeutigen ridge sign wurden auf diesem Wege getestet. Auch hier lag das Signifikanzniveau bei $\alpha=0,05$ (5% Irrtumswahrscheinlichkeit).

Für die Prüfung der Validität des ridge signs als Merkmal für eine high risk HPV Infektion wurde wiederum die Odds Ratio mit 95% Konfidenzintervall berechnet.

Zur Abschätzung der Inter- und Intra- Untersucher Korrelationen wurden Cohens- Kappa- Werte berechnet. Für Cohens- Kappa wurde ein 95% Konfidenzintervall angegeben.

IV. Ergebnisse

1. Altersverteilung und Prävalenz von Dysplasie und des „ridge signs“

1.1. Altersverteilung der untersuchten Stichprobe

Das Untersuchungsmaterial umfasste Kolpophotogramme von 592 Patientinnen im Alter von 16 bis 75 Jahren. Der Median lag bei 33 Jahren.

Die Mehrzahl der Patientinnen (53,4%) war im Alter zwischen 25 und 40 Jahren, 23,8% der Patientinnen waren unter 25 Jahre, 15,9% zwischen 41-50 Jahre, 6,9% der Patientinnen waren über 50 Jahre.

1.2. Häufigkeiten der histologischen Diagnosen

Die als Goldstandard dienenden histologischen Befunde umfassten Dysplasien aller Schweregrade, Zervixkarzinome sowie nichtdysplastische Veränderungen wie unreife und reife squamöse Metaplasie mit und ohne Reservezellhyperplasie, endozervikale glanduläre Hyperplasie, Atrophie, Akanthose und Zervizitis.

<i>Histologie</i>	Anzahl	Prozent
Kein CIN	309	52,2%
CIN I	91	15,4%
CIN II	53	9,0%
CIN III	107	18,1%
CxCa	32	5,4%

Am häufigsten (52,2%) lag histologisch die Diagnose „keine Dysplasie“ (kein CIN) vor. Alle nichtdysplastischen Veränderungen an der Cervix uteri wurden unter dieser Diagnose subsumiert. Auch Condylomata acuminata wurden, gemäß der CIN- Klassifikation, als nichtdysplastische Veränderungen angesehen. Bestanden jedoch zusätzlich zu den Condylomata acuminata dysplastische Veränderungen, so ging nur die CIN- Diagnose in die Auswertung ein. In 15,4%

der Fälle (309 von 592 Frauen) wurde die Diagnose „leichtgradige Dysplasie“ (CIN I) gestellt. Die Prävalenz mittel- bis schwergradiger Dysplasien (CIN II/III) betrug 27,0% (160 von 592 Frauen), wobei in 9,0% (53 von 592 Frauen) eine CIN II- und in 18,1% (107 von 592 Frauen) eine CIN III- Läsion vorlag. Die Prävalenz von Zervixkarzinomen betrug in der untersuchten Stichprobe 5,4% (32 von 592 Patientinnen).

1.3. Prävalenz des kolposkopischen Merkmals „ridge sign“

Ein kolposkopisch eindeutiges ridge sign als Übereinkunftsdiagnose zwischen Untersucher A und B konnte in 41 der 592 Fälle beobachtet werden, dies entspricht einer Prävalenz von 6,9%. 87,3% der Patientinnen (517 von 592 Frauen) zeigten kein ridge sign. In 5,7% der Fälle (34 der 592) war die Ausprägung des ridge sign nicht deutlich („fragliches ridge sign“).

Bei der kolpophotographischen Diagnose „ridge sign“ gab es jedoch Unterschiede zwischen den einzelnen Untersuchern. So wurde durch Untersucher A die Diagnose „eindeutiges ridge sign“ in 14,0% der Fälle (83 von 592) gestellt. Bei Untersucher B betrug die Prävalenz eines eindeutiges ridge sign 9,3% (55 von 592), bei Untersucher C 6,6% (39 von 592). Als „fraglich bzw. nicht eindeutig“ wurden von Untersucher A 8,8% (52 von 592), von Untersucher B 6,3% (37 von 592) und von Untersucher C 3,2% (19 von 592) der Bergrückenphänomene eingestuft.

Diagnose „ridge sign“	Übereinkunft Untersucher A+B	Untersucher A	Untersucher B	Untersucher C
Eindeutig	41 (6,9%)	83 (14,0%)	55 (9,3%)	39 (6,6%)
Kein ridge sign	517 (87,3%)	457 (77,2%)	500 (84,5%)	534 (90,2%)
Fraglich	34 (5,7%)	52 (8,8%)	37 (6,3%)	19 (3,2%)

2. Kolpophotogrammdiagnosen - Übereinstimmung mit der Histologie

2.1. Übereinstimmung der Kolpophotogrammdiagnose mit der Histologie

Die Übereinstimmung der kolpophotographischen Diagnosen mit der Histologie hing bei allen drei Beobachtern vom Grad der histomorphologischen Veränderungen ab.

Bei Untersucher A stimmte die kolpophotographische Diagnose „kein V. a. CIN“ in 63,4% mit der Histologie überein. Die kolpophotographische Treffsicherheit bei der Diagnostik leichtgradiger Dysplasien (CIN I) betrug 31,9%. Mittel- und schwergradige Dysplasien (CIN II/III) wurden in 61,3% der Fälle richtig beurteilt. Zervixkarzinome wurden in 62,5% der Fälle richtig identifiziert, wobei die häufigste kolposkopische Fehldiagnose die Diagnose „kein V. a. CIN“ (Entzündung) war (18,8% der Fälle).

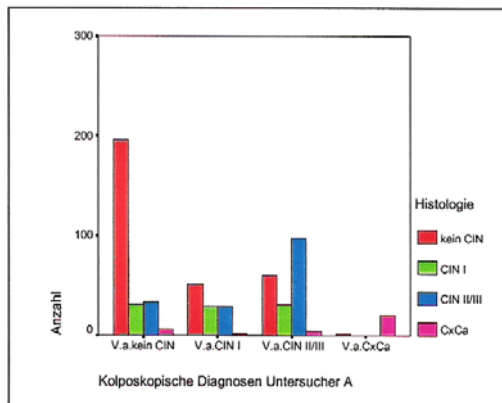


Abbildung: Untersucher A - Übereinstimmung Kolpophotogrammdiagnose mit Histologie

		<i>Histologie</i>			
		Kein CIN	CIN I	CIN II/III	CxCa
Diagnose Untersucher A	Kein V.a. CIN	196 (63,4%)	31 (34,1%)	33 (20,6%)	6 (18,8%)
	V.a. CIN I	51 (16,5%)	29 (31,9%)	29 (18,1%)	2 (6,3%)
	V.a. CIN II/III	60 (19,4%)	31 (34,1%)	98 (61,3%)	4 (12,5%)
	V.a. CxCa	2 (0,6%)	0	0	20 (62,5%)

Tabelle: Untersucher A - Übereinstimmung Kolpophotogrammdiagnose mit Histologie

Untersucher B diagnostizierte nichtdysplastische Veränderungen der Cervix uteri in 69,9% der Fälle richtig. CIN I- Läsionen wurden in 16,5% der Fälle richtig beurteilt. Die Diagnose „V. a. mittel- oder schwergradige Dysplasie“ (V. a. CIN II/III) wurde in 60,0% der Fälle richtig gestellt. Wie bei Untersucher A betrug die kolpophotographische Treffsicherheit bei der Diagnostik von Zervixkarzinomen 62,5%. Auch hier war „kein V. a. CIN“ (Entzündung) die häufigste Fehleinschätzung 21,9% der Fälle), gefolgt von der Diagnose „V. a. CIN II/III“ (12,5% der Fälle). In einem Fall stellte Untersucher B keine Diagnose.

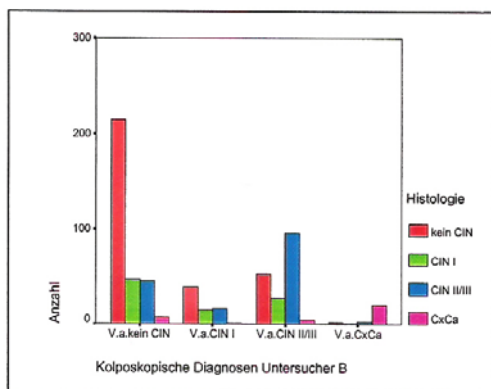


Abbildung: Untersucher B - Übereinstimmung Kolpophotogrammdiagnose mit Histologie

		<i>Histologie</i>			
		Kein CIN	CIN I	CIN II/III	CxCa
Diagnose Untersucher B	Keine Diagnose	0	1	0	0
	Kein V.a. CIN	215 (69,6%)	47 (51,6%)	45 (28,1%)	7 (21,9%)
	V.a. CIN I	39 (12,6%)	15 (16,5%)	16 (10,0%)	1 (3,1%)
	V.a. CIN II/III	53 (17,2%)	27 (29,7%)	96 (60,0%)	4 (12,5%)
	V.a. CxCa	2 (0,6%)	1 (1,1%)	3 (1,9%)	20 (62,5%)

Tabelle: Untersucher B - Übereinstimmung Kolpophotogrammdiagnose mit Histologie

Untersucher C stellte bei der Kolpophotogramm- Erstbefundung in 34 der 592 Fälle (5,7%) keine Diagnose. Histomorphologisch waren dies 13 nichtdysplastische Veränderungen, 7 CIN I – Läsionen, 8 CIN II/III – Läsionen und 6 Zervixkarzinome. Unter Berücksichtigung dieser fehlenden Diagnosen betrug die kolposkopische Treffsicherheit von Untersucher C bei nichtdysplastischen Veränderungen 59,9%. CIN I- Läsionen diagnostizierte Untersucher C in

17,6% der Fälle richtig. Schwergradige Dysplasien wurden in 55,0% richtig erkannt, die Identifikation von Zervixkarzinomen gelang in 43,8% der Fälle. Die häufigsten Fehldiagnose war wiederum „kein V. a. CIN“ (18,8%).

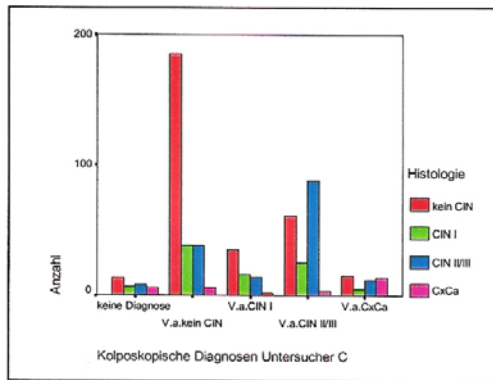


Abbildung: Untersucher C - Übereinstimmung Kolpophotogrammdiagnose mit Histologie

		<i>Histologie</i>			
		Kein CIN	CIN I	CIN II/III	CxCa
Diagnosen Untersucher C	Keine Diagnose	13 (4,2%)	7 (7,7%)	8 (5,0%)	6 (18,8%)
	Kein V.a. CIN	185 (59,9%)	38 (41,8%)	38 (23,8%)	6 (18,8%)
	V.a. CIN I	35 (11,3%)	16 (17,6%)	14 (8,8%)	2 (6,3%)
	V.a. CIN II/III	61 (19,7%)	25 (27,5%)	88 (55,0%)	4 (12,5%)
	V.a. CxCa	15 (4,9%)	5 (5,5%)	12 (7,5%)	14 (43,8%)

Abbildung: Untersucher C - Übereinstimmung Kolpophotogrammdiagnose mit Histologie

2.2. Validität der Kolpophotogrammdiagnostik bei der Identifikation von CIN II/III

Die Genauigkeit der Kolpophotogrammbeurteilung zur Beurteilung von CIN II/III zeigte sich bei den Untersuchern A und B in einer Sensitivität von 61,3% (Untersucher A) bzw. 60,0% (Untersucher B bei Nichteingehen der einen fehlenden Kolpophotogrammdiagnose in die Berechnung) und in einer Spezifität von 78,0% (Untersucher A) bzw. 80,5% (Untersucher B, siehe oben). Die positiven Vorhersagewerte der Kolpophotogrammdiagnosen beliefen sich auf

50,1% (Untersucher A) und 53,3% (Untersucher B, siehe oben), die negativen Vorhersagewerte auf 84,5% (Untersucher A) und 84,4% (Untersucher B, siehe oben). Die Abhängigkeit zwischen Kolpophotogrammdiagnose „V. a. CIN II/III“ und der histologischen Diagnose „CIN II/III“ war bei beiden Untersuchern signifikant mit einer Odds Ratio von 5,6 (95%CI 3,8; 8,3) für Untersucher A und von 6,2 für Untersucher B (95%CI 4,2; 9,2 nach Herausnahme der fehlenden Diagnose). Untersucher C diagnostizierte mittel- bis schwergradige Dysplasien in 55,0% „richtig positiv“ und 73,1% „richtig negativ“. Unter Berücksichtigung der 34 fehlenden Kolpophotogrammdiagnosen ergaben sich eine Sensitivität von 57,9%, eine Spezifität von 77,8%, ein positiver Vorhersagewert von 49,4% und ein negativer Vorhersagewert von 83,2%. Die Odds Ratio für Vorliegen von CIN II/III bei der Verdachtsdiagnose „mittel- bis schwergradige Dysplasie“ belief sich auf 4,8 (95%CI 3,2; 7,2).

	<i>Histologie</i>		gesamt
	CIN II/III	Kein CIN II/III	
Kolpophotogramm			
V.a. CIN II/III	98	95	193
Kein V.a. CIN II/III	62	337	399
gesamt	160	432	592

Tabelle: Untersucher A - Übereinstimmung Kolpophotogrammdiagnose „V. a. CIN II/III“ mit Histologie

	<i>Histologie</i>		gesamt
	CIN II/III	Kein CIN II/III	
Kolpophotogramm			
Keine Diagnose	0	1	1
V.a. CIN II/III	96	84	180
Kein V.a. CIN II/III	64	347	411
gesamt	160	432	592

Tabelle: Untersucher B - Übereinstimmung Kolpophotogrammdiagnose „V. a. CIN II/III“ mit Histologie

Kolpophotogramm	Histologie		gesamt
	CIN II/III	Kein CIN II/III	
Keine Diagnose	8	26	34
V.a. CIN II/III	88	90	178
Kein V.a. CIN II/III	64	316	380
gesamt	160	432	592

Tabelle: Untersucher C - Übereinstimmung Kolpophotogrammdiagnose „V. a. CIN II/III“ mit Histologie

3. „ridge sign“ als Merkmal mittel- bis schwergradiger Dysplasien

3.1. Das „ridge sign“ in Abhängigkeit von der Histomorphologie

Die Häufigkeit des kolposkopischen Merkmals „eindeutiges ridge sign“ war vom histologischen Befund abhängig.

Als Übereinkunftsdiagnose zwischen Untersucher A und B wurde ein eindeutiges ridge sign in 1,9% der Kolpophotogramme (6 von 309), die histologisch nichtdysplastischen Veränderungen entsprachen, beobachtet. 2,2% (2 von 91) der kolposkopischen Bilder von leichtgradigen Dysplasien (CIN I) hatten ein eindeutiges ridge sign. Dagegen waren in 20,6% der Kolpophotogramme von mittel- bis schwergradigen Dysplasien (CIN II/III) eindeutige ridge signs zu identifizieren (33 von 160). Alle 32 Zervixkarzinome hatten kein Bergrückenphänomen.

Ridge sign	Histologie			CxCa
	Kein CIN	CIN I	CIN II/III	
eindeutig	6 (1,9%)	2 (2,2%)	33 (29,0%)	0
Fehlend/ fraglich	303 (98,1%)	89 (97,8%)	127 (79,4%)	32
gesamt	309	91	160	32

Tabelle: Übereinkunft Untersucher A und B - Diagnose „ridge sign“ in Abhängigkeit von der Histologie

Einzeluntersucher A diagnostizierte das eindeutige ridge sign insgesamt häufiger, jedoch zeigten sich auch hier entsprechende Häufigkeitsunterschiede des ridge signs in Abhängigkeit von der

Histologie: Unter den Kolpophotogrammen mit nichtdysplastischen Veränderungen beurteilte Untersucher A in 7,4% der Fälle (23 von 309) die Veränderungen als eindeutiges ridge sign. Kolpophotogramme von CIN I- Läsionen zeigten in 7,7% der Fälle eindeutige ridge signs (7 von 91). Dagegen wurden eindeutige Bergrückenphänomene in 33,1% der Kolpophotogramme mit mittel- bzw. schwergradigen Dysplasien (53 von 160) identifiziert. Zervixkarzinome waren nicht mit einem ridge sign assoziiert.

Ridge sign	Histologie			
	Kein CIN	CIN I	CIN II/III	CxCa
	23 (7,4%)	7 (7,7%)	53 (33,1%)	0
	286 (92,6%)	84 (92,3%)	107 (66,9%)	32 (100%)
eindeutig				
Fehlend/ fraglich				
gesamt	309	91	160	32

Tabelle: Untersucher A - Diagnose „ridge sign“ in Abhängigkeit von der Histologie

Einzeluntersucher B diagnostizierte ein eindeutiges ridge sign bei 2,9% der nichtdysplastischen Portioveränderungen (9 von 309). CIN I- Läsionen zeigten in 5,5% der Fälle (5 von 91) ein eindeutiges ridge sign, dagegen 25,0% der CIN II/CIN III- Läsionen (40 von 160). In einem Fall der 32 Zervixkarzinome stufte Untersucher B die Veränderungen als eindeutiges ridge sign ein.

Ridge sign	Histologie			
	Kein CIN	CIN I	CIN II/III	CxCa
	9 (2,9%)	5 (5,5%)	40 (25,0%)	1 (3,1%)
	300 (97,1%)	86 (94,5%)	120 (75,0%)	31 (96,9%)
eindeutig				
Fehlend/ fraglich				
gesamt	309	91	160	32

Tabelle: Untersucher B - Diagnose „ridge Sygn“ in Abhängigkeit von der Histologie

Untersucher C diagnostizierte bei 2,6% der nichtdysplastischen Zervixveränderungen ein eindeutiges ridge sign (8 von 309). 4,4% der leichtgradigen Dysplasien (CIN I) waren mit diesem Zeichen assoziiert (4 von 91). Dagegen diagnostizierte Untersucher C in 15,6% der CIN II/CIN

III- Fälle ein eindeutiges ridge sign (25 von 160). Jedoch beurteilte er auch in 2 der 32 Kolpophotogramme, die Zervixkarzinome zeigten, die Zervixveränderungen als eindeutige ridge signs (6,3%).

Ridge sign	Histologie			
	Kein CIN	CIN I	CIN II/III	CxCa
eindeutig	8 (2,6%)	4 (4,4%)	25 (15,6%)	2 (6,3%)
fehlend/ fraglich	288 (97,4%)	87 (95,6%)	135 (84,4%)	30 (93,8%)
gesamt	309	91	160	32

Tabelle: Untersucher C - Diagnose „ridge sign“ in Abhängigkeit von der Histologie

3.2. Das „ridge sign“ als Zeichen einer CIN II/III- Läsion der Cervix uteri

Sowohl für die Übereinkunftsdiagnose von Untersucher A und B als auch für die Diagnosen der Einzeluntersucher A, B sowie C wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen ridge sign und Vorliegen einer mäßig- bis schwergradigen Dysplasie nachgewiesen (im χ^2 Test jeweils $p < 0,001$; Angabe der Odds Ratio mit 95% CI). Die Validitätskriterien des eindeutigen ridge signs als Zeichen für CIN II/CIN III wurden ermittelt, wobei die 32 Patientinnen mit Zervixkarzinomen nicht in die Betrachtung eingingen.

Ausgehend von der Übereinkunftsdiagnose zwischen Untersucher A und B erreichte das kolposkopische Bild eines „ridge sign“ zur Diagnostik von schwergradigen Dysplasien an der Cervix uteri eine Sensitivität von 20,6% und eine Spezifität von 98,0%. Beobachtet man ein eindeutiges ridge sign im Bereich der Transformationszone der Zervix, so belegt dieses das Vorliegen einer CIN II- oder CIN III- Läsion mit einem positivem Vorhersagewert von 80,5%. Der negative Vorhersagewert für das ridge sign betrug 75,5%. Die Odds Ratio für das Bestehen einer schwergradigen Dysplasie bei Vorliegen eines eindeutigen ridge signs belief sich auf 12,7 (95% CI 5,7; 28,3) verglichen mit Gebärmutterhals- oder Zervixveränderungen ohne ridge sign.

Ridge sign	Histologie		gesamt
	CIN II/III	Kein CIN oder CIN I	
eindeutig	33	8	41
fehlend/ fraglich	127	392	519
gesamt	160	400	560

Tabelle: Übereinkunft Untersucher A und B - Testgüte Merkmal „ridge sign“ in der Diagnostik von CIN II/III

Die ermittelten Testgütekriterien der Diagnose „eindeutiges ridge sign“ von Untersucher A, B und C einzeln untermauern diese Ergebnisse.

Die Kolpophotogrammdiagnose „eindeutiges ridge sign“ von Untersucher A hatte eine Sensitivität für die Diagnostik von hochgradigen Dysplasien der Cervix uteri von 33,1%. Die Spezifität betrug 92,5%. Der positive Vorhersagewert belief sich auf 63,9%, der negative Vorhersagewert auf 77,6%. Es ergab sich eine Odds Ratio von 6,1 (95%CI 3,7; 10,0).

Ridge sign	Histologie		gesamt
	CIN II/III	Kein CIN oder CIN I	
eindeutig	53	30	83
Fehlend/ fraglich	107	370	477
gesamt	160	400	560

Tabelle: Untersucher A - Testgüte Merkmal „ridge sign“ in der Diagnostik von CIN II/III

Bei Untersucher B lag die Sensitivität des „eindeutigen ridge signs“ als Marker für eine mittel- bzw. schwergradige cervicale intraepitheliale Neoplasie bei 25,0%. Die Spezifität betrug 96,5%. Der positive Vorhersagewert bei Vorliegen eines eindeutigen ridge signs belief sich auf 74,1%, der negative Vorhersagewert bei Fehlen des Zeichens auf 76,3%. Es ergab sich eine Odds Ratio für Patientinnen mit eindeutigem ridge sign, verglichen mit Patientinnen ohne oder mit nur angedeutetem ridge sign, von 9,2 (95%CI 4,8; 17,5) für das Vorliegen von CIN II oder CIN III.

Ridge sign	Histologie		gesamt
	CIN II/III	Kein CIN oder CIN I	
eindeutig	40	14	54
fehlend/ fraglich	120	386	506
gesamt	160	400	560

Tabelle: Untersucher B - Testgüte Merkmal „ridge sign“ in der Diagnostik von CIN II/III

Die Diagnose „ridge sign“ von Untersucher C hatte eine Sensitivität von 15,6% und eine Spezifität von 97,0% für die Identifizierung von CIN II/III- Läsionen der Cervix uteri. Für das eindeutige ridge sign wurden ein positiver Vorhersagewert von 67,6% und ein negativer Vorhersagewert von 74,2% ermittelt. Die Odds Ratio für das Vorliegen einer schwergradigen Dysplasie betrug 5,99 (95%CI 2,9; 12,2) bei Patientinnen mit eindeutigem ridge sign.

Ridge sign	Histologie		gesamt
	CIN II/III	Kein CIN oder CIN I	
eindeutig	25	12	37
fehlend/ fraglich	135	388	523
gesamt	160	400	560

Tabelle: Untersucher C - Testgüte Merkmal „ridge sign“ in der Diagnostik von CIN II/III

4. „ridge sign“ – Korrelation mit dem Patientenalter

4.1. Vergleich der Altersverteilung innerhalb der einzelnen Dysplasiegrade

Im Rahmen der Studie wurden Kolpophotogramme von Patientinnen im Alter von 16 bis 75 Jahren beurteilt, wobei der Median bei 33 Jahren lag, und 53% der Patientinnen im Alter zwischen 25 und 40 Jahren waren. Histologisch wurden am häufigsten nichtdysplastische Veränderungen der Cervix uteri verifiziert (52,2% der untersuchten Patientinnen), gefolgt von schwergradigen Dysplasien (CIN II/III 27,0%), leichtgradigen Dysplasien (CIN I 15,4%) und Zervixkarzinomen (Prävalenz 5,4%).

Die Altersverteilung innerhalb der einzelnen histologischen Diagnosegruppen zeigte, dass Frauen mit Zervixkarzinomen älter waren als Patientinnen mit Dysplasien verschiedener Schweregrade oder Patientinnen ohne dysplastische Veränderungen (Altersmedian Zervixkarzinompatientinnen 42 Jahre vs. 27 Jahre für CIN I, 31 Jahre für CIN II/III und 34 Jahre für nichtdysplastische Veränderungen der Cervix uteri).

Über 50% der Patientinnen mit leicht- oder schwergradigen Dysplasien waren zwischen 23 und 33 Jahren (CIN I: 25./75. Perzentile – 23 Jahre/33 Jahre) bzw. 26 und 37 Jahre (CIN II/III: 25./75. Perzentile – 26 Jahre/37 Jahre) alt. Dagegen lagen die 25. und 75. Perzentile für Zervixkarzinompatientinnen bei 34,5 und 53 Jahren.

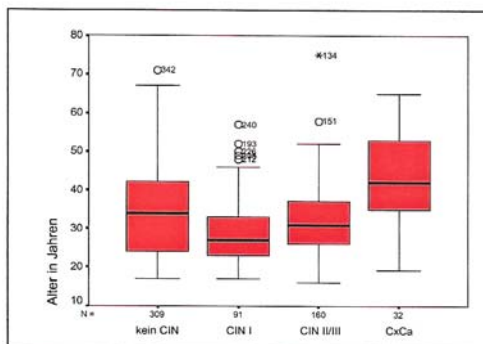


Abbildung: Altersverteilung innerhalb der einzelnen histologischen Diagnosegruppen

4.2. Diagnose „ridge sign“ - Altersverteilung

Kolposkopisch erkennbare Veränderungen im Sinne eines ridge sign waren signifikant häufiger bei jüngeren Frauen zu finden ($p=0,002$).

Ausgehend von der Übereinkunftsdiagnose von Untersucher A und Untersucher B bezüglich des ridge signs lag der Altersmedian für Patientinnen mit eindeutigem ridge sign bei 28 Jahren, dagegen für Patientinnen ohne bzw. mit nur angedeutetem ridge sign bei 33 Jahren. Frauen mit „eindeutigem ridge sign“ waren signifikant jünger als Frauen ohne ridge sign oder mit fraglichem ridge sign ($p=0,002$). Diese Signifikanz bestätigte sich auch für die „ridge sign“ – Diagnosen der Einzeluntersucher A und B (für Untersucher A: $p=0,001$; für Untersucher B: $p<0,001$).

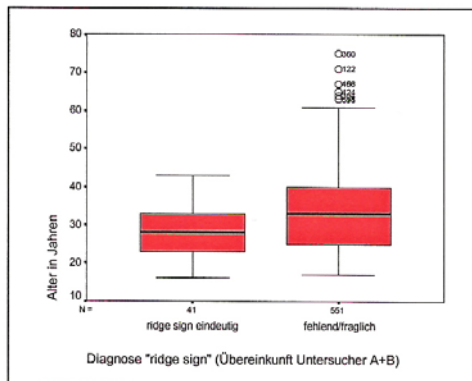


Abbildung: Übereinkunftsdiagnose „eindeutiges ridge sign“ - Altersverteilung der Patientinnen

4.3. Diagnose „ridge sign“ bei Vorliegen von CIN II/III – Altersverteilung

Für die Patientinnen mit histologisch verifizierten hochgradigen Dysplasien (CIN II/III) wurde für die „ridge sign“- Diagnosen der Einzeluntersucher A und B gezeigt, dass Frauen mit eindeutigem ridge sign signifikant jünger waren als Frauen ohne oder mit nichteindeutigem Bergrückenphänomen (Untersucher A: $p=0,037$, Untersucher B: $p=0,004$).

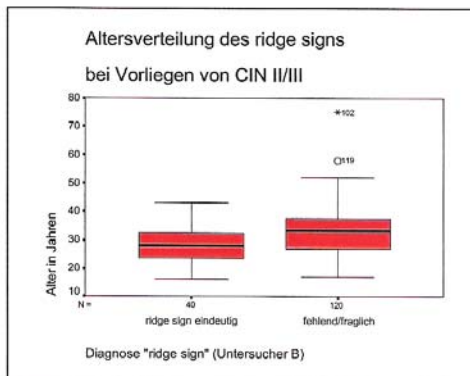


Abbildung: Altersverteilung der Patientinnen mit ridge sign bei Vorliegen von CIN II/III

Für die Übereinkunftsdiagnose von Untersucher A und B waren die Altersunterschiede zwischen CIN II/CIN III- Patientinnen mit eindeutigem ridge sign und CIN II/CIN III- Patientinnen ohne bzw. fraglicher Ausprägung des Zeichens nicht signifikant ($p=0,087$).

5. Korrelation des “ridge sign” mit high risk HPV

5.1. Prävalenz von high risk HPV Infektionen

Zur Ermittlung der Prävalenz von high risk HPV Infektionen wurde eine Kohorte Frauen untersucht, deren Zervix- HPV- Abstriche mittels PCR auswertbar waren. Von den 592 Patientinnen, deren Kolpophotogramme beurteilt worden sind, war dies bei 575 Frauen (97,1%) der Fall. In 10 Fällen war der zur HPV Bestimmung entnommene Abstrich hinsichtlich high risk HPV- Infektion nicht auswertbar. Bei 7 Patientinnen fehlten bei der retrospektiv durchgeführten Auswertung Angaben zum HPV- Infektionsstatus.

46,8% der 575 untersuchten Patientinnen waren mit high- risk HPV Typen infiziert (269 von 575 Patientinnen). Von diesen 269 high risk HPV- positiven Patientinnen waren 77 Patientinnen HPV 16 positiv, dies entspricht einer Häufigkeit von 28,6%.

<i>High risk HPV</i>	Häufigkeit	Prozent
HR- HPV positiv	269	46,8%
HR- HPV negativ	306	53,2%
gesamt	575	100%

Tabelle: Prävalenz high risk HPV Infektion in der Kohorte der auswertbaren Abstriche

5.2. Häufigkeit von high risk HPV in Abhängigkeit von der Histologie

In der Kohorte der auswertbaren HPV- Abstriche wurde die Häufigkeit von high risk HPV in den einzelnen Dysplasiegraden untersucht. Dabei zeigte sich, dass von den Patientinnen mit nichtdysplastischen Veränderungen 27,4% (81 von 296) high risk HPV positiv waren.

Die Prävalenz von high risk HPV unter den Patientinnen mit leichtgradigen Dysplasien belief sich auf 40,4% (36 von 89). Von den CIN II/CIN III- Patientinnen waren 81,1% (129 von 159) high risk HPV positiv. Die high risk HPV Positivität unter den Zervixkarzinompatientinnen betrug 74,2% (23 von 31).

High risk HPV	Histologie			
	Kein CIN	CIN I	CIN II/III	CxCa
HR- HPV positiv	81 (27,4%)	36 (40,4%)	129 (81,1%)	23 (74,2%)
HR- HPV negativ	215 (72,6%)	53 (59,6%)	30 (18,9%)	8 (25,8%)
gesamt	296	89	159	31

Tabelle: Prävalenz von high risk HPV in Abhängigkeit vom Dysplasiegrad

5.3. „ridge sign“ – Korrelation mit high risk HPV

Ausgehend von der Übereinkunftsdiagnose von Untersucher A und Untersucher B konnten Unterschiede in der Prävalenz von high risk HPV zwischen Frauen mit eindeutigem ridge sign und Frauen ohne bzw. mit fraglichem ridge sign beobachtet werden:

Insgesamt waren Frauen mit eindeutigem ridge sign in 87,8% der Fälle (36 von 41) high risk HPV positiv, Frauen ohne bzw. mit fraglichem ridge sign in 43,4% der Fälle (233 von 534). Diese Häufigkeitsunterschiede waren signifikant, d.h. Frauen mit eindeutiger Ausprägung des Zeichens waren signifikant häufiger high risk HPV positiv als Frauen ohne bzw. mit nichteindeutiger Ausprägung. Die Odds Ratio für eine high risk HPV- Infektion bei Vorliegen eines eindeutigen ridge signs belief sich auf 9,3 (95%CI 3,6; 24,1).

Ridge sign	High risk HPV		
	HR- HPV positiv	HR- HPV negativ	gesamt
eindeutig	36 (87,8%)	5 (12,2%)	41
fehlend/ fraglich	233 (43,6%)	301 (56,4%)	534

Tabelle: Übereinkunftsdiagnose Untersucher A und B - ridge sign und high risk HPV Infektion

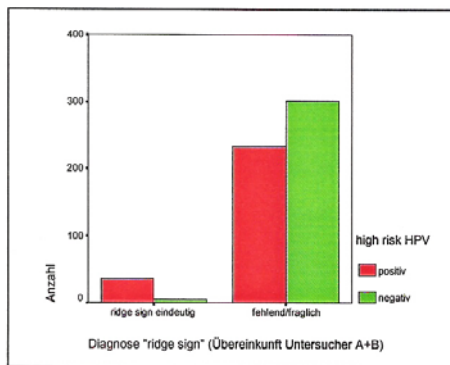


Abbildung: Übereinkunftsdiagnose Untersucher A und B - ridge sign und high risk HPV

Die Häufigkeitsunterschiede von high risk HPV Infektion zwischen Frauen mit und ohne eindeutigen ridge sign waren jedoch auch vom Dysplasiegrad abhängig:

So waren von den Patientinnen mit nichtdysplastischen Veränderungen der Cervix uteri und eindeutigen ridge sign 50% (3 von 6) high risk HPV positiv. Lag kein oder nur ein fragliches ridge sign vor, betrug die Infektionshäufigkeit 26,9% der Fälle (78 von 290).

CIN I- Patientinnen mit eindeutigen ridge sign waren ebenfalls in 50% der Fälle high risk HPV positiv, CIN I Patientinnen ohne bzw. mit angedeutetem ridge sign dagegen in 40,2% der Fälle.

Bei Patientinnen mit mittel- bis schwergradigen Dysplasien (CIN II/III) und eindeutigen ridge sign lag in knapp 97,0% (96,97%, 32 von 31) der Fälle eine Infektion mit high risk HPV vor. Patientinnen mit CIN II/III, jedoch ohne eindeutiges ridge sign waren in 77,0% (76,98%) der Fälle high risk HPV positiv (129 von 159).

Bei keiner der 32 Zervixkarzinompatientinnen (von 31 Zervixkarzinompatientinnen war der HPV- Status bekannt) wurde, im Rahmen der Übereinkunft zwischen Untersucher A und Untersucher B, die Diagnose „eindeutiges ridge sign“ gestellt.

Unter Berücksichtigung dieser Häufigkeitsunterschiede sowie der Häufigkeit der einzelnen Dysplasiegrade in der untersuchten Kohorte wurde eine adjustierte Odds Ratio für das Vorliegen einer high risk HPV Infektion bei Existenz eines eindeutigen ridge signs von 4,8 ermittelt

(95% CI 1,6; 14,5). D.h. Frauen mit eindeutigem ridge sign hatten, unabhängig vom Dysplasiegrad, gegenüber Frauen ohne bzw. mit fraglichem ridge sign ein 4,8fach erhöhtes Risiko für eine high risk HPV Infektion.

<i>Histologie</i>	<i>Diagnose „ridge sign“</i>	<i>High risk HPV</i>		gesamt
		HR- HPV positiv	HR- HPV negativ	
	Ridge sign eindeutig	3 (50%)	3 (50%)	6 (100%)
Kein CIN	Fehlend/ fraglich	78 (26,9%)	212 (73,1%)	290 (100%)
	gesamt	81	215	296
	Ridge sign eindeutig	1 (50%)	1 (50%)	2 (100%)
CIN I	Fehlend/ fraglich	35 (40,2%)	52 (59,8%)	87 (100%)
	gesamt	36	53	89
	Ridge sign eindeutig	32 (96,7%)	1 (0,3%)	33 (100%)
CIN II/III	Fehlend/ fraglich	97 (77,0%)	29 (23,0%)	126 (100%)
	gesamt	129	30	159
	Ridge sign eindeutig	0	0	0
CxCa	Fehlend/ fraglich	23	8	31
	gesamt	23	8	31

Tabelle: Ridge sign - Korrelation mit high risk HPV Infektion in Abhängigkeit vom Dysplasiegrad

Für die Kolpophotogramm- Diagnose des Einzeluntersuchers A betrug die high risk HPV Infektionsrate bei Patientinnen mit eindeutigem ridge sign 75,0% (60 von 80). Patientinnen ohne ridge sign bzw. mit fraglichem ridge sign waren in 42,2% der Fälle (209 von 495) high risk HPV positiv. Auch hier war der Häufigkeitsunterschied zwischen Patientinnen mit und ohne eindeutigem ridge sign signifikant – Frauen mit eindeutigem Bergrückenphänomen waren signifikant häufiger high risk HPV positiv als Frauen ohne bzw. mit fraglichem ridge sign (χ^2 Test: $p < 0,001$). Die Odds Ratio belief sich auf 4,1 (95% CI 2,4; 7,0).

Ridge sign	High risk HPV		gesamt
	HR- HPV positiv	HR- HPV negativ	
	60 (75,0%)	20 (25,0%)	
	209 (42,2%)	286 (57,8%)	
eindeutig			80 (100%)
Fehlend/ fraglich			495 (100%)
gesamt	269	306	575

Tabelle: Untersucher A - ridge sign und high risk HPV

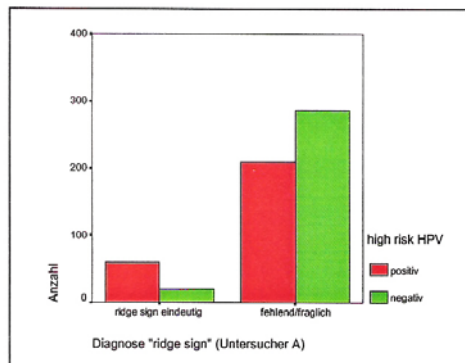


Abbildung: Untersucher A - ridge sign und high risk HPV

Die kolposkopischen Diagnosen von Untersucher B zeigten ähnliche Befunde: 76,4% (42 von 55) der Patientinnen mit eindeutigem ridge sign waren high risk HPV positiv. Die Rate von high risk HPV- Infektionen bei Patientinnen ohne ridge sign bzw. mit fraglichem ridge sign betrug 43,7% (227 von 520). Die Signifikanz der Häufigkeitsunterschiede wurde nachgewiesen (χ^2 Test: $p < 0,001$). Die Odds Ratio für eine Infektion mit high risk HPV bei Vorliegen eines eindeutigen ridge signs wurde auch hier mit 4,1 ermittelt (95% CI 2,2; 7,95).

Ridge sign	High risk HPV		gesamt
	HR- HPV positiv	HR- HPV negativ	
	42 (76,4%)	13 (23,6%)	
	227 (43,7%)	293 (56,3%)	
eindeutig			55 (100%)
fehlend/ fraglich			520 (100%)
gesamt	269	306	575

Tabelle: Untersucher B - ridge sign und high risk HPV

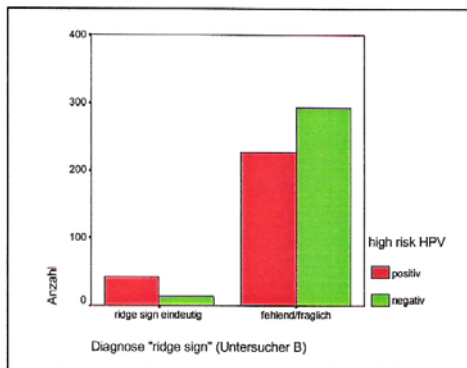


Abbildung: Untersucher B - ridge sign und high risk HPV

6. Inter- Untersucher- Korrelation

6.1. Inter- Untersucher - Korrelation der kolpophotographischen Verdachtsdiagnose

Die Übereinstimmung der Kolpophotogramm- Diagnosen von Untersucher A und B lag zwischen 18,2% und 82,3%. Insgesamt konnte für diese beiden Untersucher ein Cohens- Kappa von 0,451 (95% CI 0,450; 0,508) ermittelt werden. Die größte Übereinstimmung lag mit 82,3% bei der Diagnostik von nichtdysplastischen Veränderungen. Zervixkarzinome wurden in 77,3% der Fälle übereinstimmend diagnostiziert. Die Übereinstimmung bei CIN II/III- Läsionen betrug 66,3%. Die kolpophotographische Diagnose „CIN I“ wurde in 18,2% übereinstimmend gestellt.

Untersucher B	Untersucher A				gesamt
	Kein V.a. CIN	V.a. CIN I	V.a. CIN II/III	V.a. CxCa	
Kein V.a. CIN	219 (82,3%)	56 (50,9%)	34 (17,6%)	5 (22,7%)	314
V.a. CIN I	22 (8,3%)	20 (18,2%)	29 (15,0%)	0	71
V.a. CIN II/III	19 (7,1%)	33 (30,0%)	128 (66,3%)	0	180
V.a. CxCa	6 (2,3%)	1 (0,9%)	2 (1,0%)	17 (77,3%)	26
gesamt	266 (100%)	110 (100%)	193 (100%)	22 (100%)	591

Tabelle: Übereinstimmung Kolpophotogrammdiagnosen Untersucher A - Untersucher B (Erstbeurteilung)

(* 1 fehlende Kolpophotogrammdiagnose von Untersucher B aus der Betrachtung herausgenommen)

Das Cohens- Kappa als Maß der Interobserverreliabilität zwischen Untersucher B und C lag bei 0,342 (95%CI 0,287; 0,397). Eine Übereinstimmung der Diagnosen fand man hier in 65,6% der Fälle von „kein CIN“, in 50,0% der Fälle von „Zervixkarzinom“ und in 58,3% der Fälle von „CIN II/III“. Die Übereinstimmung der Kolpophotogrammdiagnose bei der Diagnose „CIN I“ lag bei 18,3%.

<i>Untersucher C</i>	<i>Untersucher B</i>					gesamt
	Ø Diagnose	Kein V.a. CIN	V.a. CIN I	V.a. CIN II/III	V.a. CxCa	
Ø Diagnose	1	21 (6,7%)	3 (4,2%)	5 (2,8%)	4 (15,4%)	34
Kein V.a. CIN	0	206 (65,6%)	26 (36,6%)	31 (17,2%)	4 (15,4%)	267
V.a. CIN I	0	26 (8,3%)	13 (18,3%)	26 (14,4%)	2 (7,7%)	67
V.a. CIN II/III	0	45 (14,3%)	25 (35,2%)	105 (58,3%)	3 (11,5%)	178
V.a. CxCa	0	16 (5,1%)	4 (5,6%)	13 (7,2%)	13 (50%)	46
gesamt	1	314 (100%)	71 (100%)	180 (100%)	26 (100%)	592

Tabelle: Übereinstimmung Kolpophotogrammdiagnosen Untersucher B - Untersucher C (Erstbeurteilung)

Untersucher A und C hatten in 18,9% bis 72,6% der Fälle übereinstimmende Kolpophotogrammdiagnosen. Wurden die 34 fehlenden Diagnosen von Untersucher C aus der Wertung genommen, so „verbesserten“ sich die Übereinstimmungen auf Werte zwischen 19,8% und 78,5%. Das nun berechenbare Cohens- Kappa lag bei 0,408 (95%CI 0,351; 0,465). Nichtdysplastische Veränderungen wurden mit 78,5% am häufigsten übereinstimmend diagnostiziert. Die Übereinstimmung bei der Diagnose „Zervixkarzinom“ lag bei 63,2%, CIN II/III- Läsionen wurden in 61,5% der Fälle übereinstimmend von beiden Untersuchern beobachtet. Die Übereinstimmung der kolposkopischen Diagnose „CIN I“ betrug 19,8%.

<i>Untersucher C</i>	<i>Untersucher A</i>				gesamt
	Kein V.a. CIN	V.a. CIN I	V.a. CIN II/III	V.a. CxCa	
Kein V.a. CIN	193 (78,5%)	41 (38,7%)	29 (15,5%)	4 (21,1%)	267
V.a. CIN I	21 (8,5%)	21 (19,8%)	24 (12,8%)	1 (5,3%)	67
V.a. CIN II/III	21 (8,5%)	40 (37,7%)	115 (61,5%)	2 (10,5%)	178
V.a. CxCa	11 (4,5%)	4 (3,8%)	19 (10,2%)	12 (63,2%)	46
gesamt	246 (100%)	187 (100%)	193 (100%)	19 (100%)	558

Tabelle: Übereinstimmung Kolpophotogrammdiagnosen Untersucher A - Untersucher C (Erstbeurteilung)

(*fehlende Kolpophotogrammdiagnosen von Untersucher C aus der Betrachtung herausgenommen)

6.2. Inter- Untersucher- Korrelation der Diagnose „ridge sign“

Die Übereinstimmung bei der Diagnose „eindeutiges ridge sign“ war zwischen Untersucher A und B am größten mit einem Cohens- Kappa von 0,487 (95%CI 0,411; 0,563) und zwischen Untersucher A und C am geringsten mit einem Cohens- Kappa von 0,288 (95%CI 0,210; 0,366). Cohens- Kappa als Maß der Übereinstimmung der Diagnosen zwischen Untersucher B und C betrug 0,376 (95%CI 0,276; 0,476).

Untersucher A und B diagnostizierten in 49,4% übereinstimmend ein „eindeutiges ridge sign“. Die Übereinstimmung beim „fehlenden ridge sign“ betrug 96,3%.

<i>Untersucher B</i>	<i>Untersucher A</i>		
	Eindeutiges ridge sign	Fehlendes ridge sign	Fragliches ridge sign
Eindeutiges ridge sign	41 (49,4%)	6 (1,3%)	8 (15,4%)
Fehlendes ridge sign	27 (32,5%)	440 (96,3%)	33 (63,5%)
Fragliches ridge sign	15 (18,1%)	11 (2,4%)	11 (21,2%)
gesamt	83 (100%)	457 (100%)	52 (100%)

Tabelle: Übereinstimmung Diagnose „ridge sign“ zwischen Untersucher A und Untersucher B (Erstbeurteilung)

Die Übereinstimmung zwischen Untersucher B und C betrug beim „eindeutigen ridge sign“ 40,0% und beim „fehlenden ridge sign“ bei 95,4%.

<i>Untersucher C</i>	<i>Untersucher B</i>		
	Eindeutiges ridge sign	Fehlendes ridge sign	Fragliches ridge sign
Eindeutiges ridge sign	22 (40,0)	13 (2,6%)	4 (10,8%)
Fehlendes ridge sign	32 (58,2%)	477 (95,4%)	25 (67,6%)
Fragliches ridge sign	1 (1,8%)	10 (2,0%)	8 (21,6%)
gesamt	55 (100%)	500 (100%)	37 (100%)

Tabelle: Übereinstimmung Diagnose „ridge sign“ zwischen Untersucher B und Untersucher C (Erstbeurteilung)

Übereinstimmend diagnostizierten Untersucher A und C „eindeutige ridge signs“ in 25,3% der Fälle und „fehlende ridge signs“ in 96,9% der Fälle.

<i>Untersucher C</i>	<i>Untersucher A</i>		
	Eindeutiges ridge sign	Fehlendes ridge sign	Fragliches ridge sign
Eindeutiges ridge sign	21 (25,3%)	8 (1,8%)	10 (19,2%)
Fehlendes ridge sign	54 (65,1%)	443 (96,9%)	37 (71,2%)
Fragliches ridge sign	8 (9,6%)	6 (1,3%)	5 (9,6%)
gesamt	83 (100%)	457 (100%)	52 (100%)

Tabelle: Übereinstimmung Diagnose „ridge sign“ zwischen Untersucher A und Untersucher C (Erstbeurteilung)

7. Intra- Untersucher- Korrelation bei Erst- und Zweitbeurteilung

7.1. Übereinstimmung der Kolpophotogrammdiagnose bei Erst- und Zweitbeurteilung

Die Übereinstimmungen der Kolpophotogrammdiagnosen eines Untersuchers bei der Erst- und Zweitbeurteilung zeigten Cohens- Kappa- Werte von 0,569 für Untersucher A (95%CI 0,516; 0,622), 0,473 für Untersucher B (95%CI 0,417; 0,534) und 0,341 für Untersucher C (95%CI 0,288; 0,394).

Die größte Übereinstimmung zwischen Erstdiagnose und der nach 4 Monaten folgenden Zweitdiagnose zeigte Untersucher A mit 86,4% bei der Identifikation von Zervixkarzinomen. CIN II/III – Läsionen wurden mit 78,8% Übereinstimmung diagnostiziert. Bei nichtdysplastischen Veränderungen stimmten Erst- und Zweitdiagnose in 77,1% der Fälle überein. Am geringsten war die Übereinstimmung bei der Kolpophotogramm- Diagnose „V. a. CIN I“, sie betrug 43,2%. In 39,6% der Fälle schätzte Untersucher A die primär als CIN I eingestuft kolposkopischen Bilder bei der Nachschau als CIN II/III- Läsionen ein. 17,1% der primären „CIN I“- Diagnosen hingegen wurden bei der Zweitbefundung als „kein CIN“ eingeschätzt. Insgesamt tendierte Untersucher A bei der Zweitbefundung der Kolpophotogramme eher zur Einstufung als höhergradige dysplastische Veränderungen der Cervix uteri.

Zweitbeurteilung	Erstbeurteilung				gesamt
	Kein V.a. CIN	V.a. CIN I	V.a. CIN II/III	V.a. CxCa	
Kein V.a. CIN	205 (77,1%)	19 (17,1%)	16 (8,3%)	2 (9,1%)	242
V.a. CIN I	33 (12,4%)	48 (43,2%)	25 (13,0%)	0	106
V.a. CIN II/III	25 (9,4%)	44 (39,6%)	152 (78,7%)	1 (4,5%)	222
V.a. CxCa	3 (1,1%)	0	0	19 (86,4%)	22
gesamt	266 (100%)	111 (100%)	193 (100%)	22 (100%)	592

Tabelle: Untersucher A - Übereinstimmung Kolpophotogrammdiagnose bei Erst- und Zweitbeurteilung

Untersucher B erreichte bei der kolpophotographischen Diagnostik von Zervixkarzinomen eine Intraobserverreliabilität von 80,8%. Die Diagnose „kein CIN“ wurde bei Erst- und Zweitbefundung übereinstimmend in 79,9% der Fälle gestellt. Die Übereinstimmung von Erst- und Zweitbeurteilung bei CIN II/III betrug 62,2%. Die Diagnose CIN I wurde bei der Zweitbeurteilung in 26,8% der Fälle übereinstimmend zur Erstbefundung gestellt.

Die primär als CIN I- Läsion eingestuftten Veränderungen an der Transformationszone wurden bei der Zweitbefundung sowohl geringgradiger (39,4% der primär als CIN I diagnostizierten Muttermundsveränderungen bei Zweitbefundung als „kein CIN“ eingeschätzt) als auch höhergradiger eingestuft (32,4% der primären „CIN I“ bei Zweitbeurteilung als „CIN II/III“ eingeschätzt, 1 Fall als Zervixkarzinom).

Bei einem Kolpophotogramm stellte Untersucher B bei der Erstbeurteilung keine Verdachtsdiagnose, bei der Zweitbeurteilung legte er sich bei 3 Kolpophotogrammen zu keiner Diagnose fest.

Zweitbeurteilg	Erstbeurteilg					gesamt
	Ø Diagnose	Kein V.a. CIN	V.a. CIN I	V.a. CIN II/III	V.a. CxCa	
Ø Diagnose	0	3	0	0	0	3
Kein V.a. CIN	0	251 (79,9%)	28 (39,4%)	43 (23,9%)	3 (11,5%)	325
V.a. CIN I	1	24 (7,6%)	19 (26,8%)	24 (13,3%)	0	68
V.a. CIN II/III	0	28 (8,9%)	23 (32,4%)	112 (62,2%)	2 (7,7%)	165
V.a. CxCa	0	8 (2,5%)	1 (1,4%)	1 (0,6%)	20 (80,8%)	31
gesamt	1	314 (100%)	71 (100%)	180 (100%)	26 (100%)	592

Tabelle: Untersucher B - Übereinstimmung Kolpophotogrammdiagnose bei Erst- und Zweitbeurteilung

Untersucher C stellte im Rahmen der Erstbefundung bei 34 Kolpophotogrammen keine Diagnose, bei der Zweitbefundung in 15 Fällen. 50,0% der primär als Zervixkarzinom eingeschätzten Läsionen wurden auch bei der zweiten Kolpophotogrammbeurteilung als solches eingestuft. Die Übereinstimmung bei nichtdysplastischen Veränderungen betrug 67,4%. Die Diagnose „CIN II/III“ wurde bei Erst- und Zweitbetrachtung übereinstimmend in 58,4% der Fälle gestellt. Die bei der Erstbefundung als CIN I- Läsion eingestuften kolposkopischen Bilder wurden in 26,9% der Fälle ebenso bei der Zweitbefundung eingeschätzt. Häufiger (38,8% der Fälle) wurden sie bei der späteren Beurteilung als CIN II/III- Läsion eingestuft. In 26,9% der Fälle erfolgte die Einschätzung als „kein V. a. CIN“, in 4 Fällen (6%) als Zervixkarzinom.

<i>Zweitbeurteilg</i>	<i>Erstbeurteilg</i>					
	Ø Diagnose	Kein V.a. CIN	V.a. CIN I	V.a. CIN II/III	V.a. CxCa	gesamt
Ø Diagnose	0	8	1	5	1	15
Kein V.a. CIN	19	180 (67,4%)	18 (26,9%)	37 (20,8%)	8 (17,4%)	262
V.a. CIN I	0	23 (8,6%)	18 (26,9%)	14 (7,9%)	2 (4,3%)	57
V.a. CIN II/III	8	35 (13,1%)	26 (38,8%)	104 (58,4%)	12 (26,1%)	185
V.a. CxCa	7	21 (7,9%)	4 (6,0%)	18 (10,1%)	23 (50,0%)	73
gesamt	34	267 (100%)	67 (100%)	178 (100%)	46 (100%)	592

Tabelle: Untersucher C - Übereinstimmung Kolpophotogrammdiagnose bei Erst- und Zweitbeurteilung

7.2. Übereinstimmung der Diagnose „ridge sign“ bei Erst- und Zweitbeurteilung

Die Übereinstimmung der kolpophotographischen Diagnose „ridge sign“ eines Untersuchers bei der Erst- und Zweitbeurteilung erreichte Cohens- Kappa- Werte von 0,469 für Untersucher A (95%CI 0,396; 0,542), von 0,459 für die Übereinkunftsdiagnose von Untersucher A+B (95%CI 0,353; 0,565), und von 0,310 für Untersucher C (95%CI 0,210; 0,410).

Für Untersucher B konnte kein Wert für Cohens- Kappa berechnet werden, da sich Untersucher bei der Zweitbeurteilung der Kolpophotogramme in jedem Fall auf die Diagnose „eindeutiges ridge sign“ oder „kein ridge sign“ festlegte. Die Beurteilung als „fragliches ridge sign“ traf er nicht.

Untersucher A diagnostizierte ein eindeutiges ridge sign in 67,5% übereinstimmend bei Erst- und Zweitbefundung. 21,7% der primär als „eindeutig“ beurteilten ridge signs wurden bei der Zweitbefundung nicht gesehen. Bei fehlenden ridge signs hatte Untersucher A eine Übereinstimmung von Erst- und Zweitdiagnose von 88,2%. Fragliche ridge signs wurden in 21,1% der Fälle wiederholt als solche beurteilt. In 48,1% der Fälle wurden die primär als „fraglich“ eingestuften ridge signs bei der Nachschau als „kein ridge sign“ eingeschätzt, in 30,8% der Fälle als „eindeutiges ridge sign“.

<i>Zweitbeurteilung</i>	<i>Erstbeurteilung</i>			
	Eindeutiges ridge sign	Fehlendes ridge sign	Fragliches ridge sign	gesamt
Eindeutiges ridge sign	56 (67,5%)	30 (6,5%)	16 (30,7%)	102
Fehlendes ridge sign	18 (21,7%)	403 (88,2%)	25 (48,1%)	446
Fragliches ridge sign	9 (10,8%)	24 (5,3%)	11 (21,2%)	44
gesamt	83 (100%)	457 (100%)	52 (100%)	592

Tabelle: Untersucher A - Übereinstimmung Diagnose „ridge sign“ bei Erst- und Zweitbeurteilung

Untersucher B legte sich bei der Zweitbeurteilung der Kolpophotogramme bei allen Photogrammen fest auf die Diagnosen „eindeutiges ridge sign“ oder „fehlendes ridge sign“. Für „eindeutige ridge signs“ bestand eine Übereinstimmung zur Erstdiagnose in 56,4% der Fälle. In 43,6% der Fälle interpretierte Untersucher B bei der Zweitbeurteilung die zunächst als „eindeutig“ eingestuften ridge signs nicht als Bergrückenphänomene. Die Diagnose „fehlendes ridge sign“ stellte Untersucher B übereinstimmend bei Erst- und Zweitbeurteilung in 97,4% der Fälle.

<i>Zweitbeurteilung</i>	<i>Erstbeurteilung</i>			
	Eindeutiges ridge sign	Fehlendes ridge sign	Fragliches ridge sign	gesamt
Eindeutiges ridge sign	31 (56,4%)	13 (2,6%)	8 (21,6%)	52
Fehlendes ridge sign	24 (43,6%)	487 (97,4%)	29 (78,4%)	540
gesamt	55 (100%)	500 (100%)	37 (100%)	592

Tabelle: Untersucher B - Übereinstimmung Diagnose „ridge sign“ bei Erst- und Zweitbeurteilung

Untersucher C diagnostizierte „eindeutige ridge signs“ bei Erst- und Zweitbeurteilung übereinstimmend in 56,4% der Fälle. In 43,6% der Fälle identifizierte er das bei der primären Befundung als „eindeutig“ beurteilte ridge sign bei der Zweitbeurteilung nicht.

Das Fehlen eines ridge signs wurde von Untersucher C bei der Zweitbefundung ebenso in 89,5% der Fälle beurteilt. Die Übereinstimmung beim „fraglichen“ ridge sign betrug 10,5%. Häufiger (57,9% der Fälle) erfolgte bei der zweiten Durchsicht der Kolpophotogramme die Einstufung des zunächst „fraglichen“ ridge signs als „kein ridge sign“.

<i>Zweitbeurteilung</i>	<i>Erstbeurteilung</i>			gesamt
	Eindeutiges ridge sign	Fehlendes ridge sign	Fragliches ridge sign	
Eindeutiges ridge sign	22 (56,4%)	42 (7,9%)	6 (31,6%)	70
Fehlendes ridge sign	17 (43,6%)	478 (89,5%)	11 (57,9%)	506
Fragliches ridge sign	0	14 (2,6%)	2 (10,5%)	16
gesamt	39 (100%)	534 (100%)	19 (100%)	592

Tabelle: Untersucher C - Übereinstimmung Diagnose „ridge sign“ bei Erst- und Zweitbeurteilung

8. Zusammenfassung der Ergebnisse

Übereinstimmung zwischen Kolpophotogrammdiagnose und Histologie

Die Übereinstimmung zwischen kolpophotographischer und histologischer Diagnose war bei allen drei Untersuchern vom Grad der histomorphologischen Veränderungen abhängig.

Die größte Übereinstimmungen zwischen Kolpophotogramm- Diagnose und der Histologie zeigten sich bei der Diagnose nichtdysplastischer Veränderungen (Untersucher A 63,4%; Untersucher B 69,6%; Untersucher C 59,9%). Die geringsten Übereinstimmungen gab es bei der Diagnostik von leichtgradigen Dysplasien (CIN I) (Untersucher A 31,9%; Untersucher B 16,5%; Untersucher C 17,6%). Die Übereinstimmungen zwischen Kolpophotogramm- Diagnose und Histologie bei der Identifizierung von CIN II/III beliefen sich auf 61,3% für Untersucher A, auf 60,0% für Untersucher B und auf 55,0% für Untersucher C. Damit lag die *Sensitivität* der Kolposkopie zur Diagnostik von mäßig- bis schwergradigen Dysplasien bei 55,0 bis 61,3%.

Die *Spezifität* der kolpophotographischen Diagnostik schwergradiger Dysplasien belief sich bei Untersucher A auf 78,0% und bei Untersucher B auf 80,5%. Die Befunde von Untersucher C zeigten (exklusiv der 34 fehlenden Diagnosen) eine Spezifität von 73,1%. Als *positive prädiktive Werte* ergaben sich Werte von 50,1% (Untersucher A), 53,3% (Untersucher B) und 49,4% (Untersucher C). Die *negativen Vorhersagewerte* betrugen jeweils 84,5% (Untersucher A und Untersucher B) und 83,2% für die Diagnosen von Untersucher C

Das kolposkopische Merkmal „ridge sign“

Häufigkeit

Im untersuchten Bildmaterial (Kolpophotogramme von 592 Patientinnen) wurde das kolposkopische Merkmal „eindeutiges ridge sign“ in Abhängigkeit vom Untersucher mit einer Häufigkeit von 6,6% (Untersucher C) bis 14,0% (Untersucher A) diagnostiziert. Untersucher B diagnostizierte ein eindeutiges ridge sign in 9,3% der Fälle. Die Übereinkunftsdiagnose von Untersucher A und B erbrachte eine Prävalenz des eindeutigen ridge signs von 6,9%.

Testgütekriterien

Die signifikante Assoziation des ridge signs mit dem Vorliegen einer mäßig- bis schwergradigen Dysplasie wurden sowohl für die Übereinkunftsdiagnose als auch für die Diagnosen der Einzeluntersucher A, B und C nachgewiesen. Für das eindeutige ridge sign als Zeichen einer CIN II/CIN III- Läsion wurden Werte für die *Sensitivität* zwischen 15,6% (Untersucher C) und 33,1% (Untersucher A) ermittelt. (Übereinkunftsdiagnose: 20,6%; Untersucher B: 25,0%) Die *Spezifität* des eindeutigen ridge signs lag zwischen 92,5% (Untersucher A) und 98,0% (Übereinkunftsdiagnose). (Untersucher B: 96,5%; Untersucher C: 97,0%) Als *positive Vorhersagewerte* des eindeutigen ridge signs als Zeichen für CIN II/CIN III ergaben sich Werte zwischen 63,9% (Untersucher A) und 80,5% (Übereinkunftsdiagnose). (Untersucher B: 74,1%; Untersucher C: 67,6%) Die *negativen Vorhersagewerte* beliefen sich zwischen 74,2% (Untersucher C) und 77,6% (Untersucher A). (Übereinkunftsdiagnose: 75,5%; Untersucher B: 76,3%) Die *Odds Ratio* für das Vorliegen einer

mäßig- bis schwergradigen Dysplasie lag bei Patientinnen mit eindeutigem ridge sign zwischen 5,99 (Untersucher C) und 12,7 (Übereinkunftsdiagnose). (Untersucher A: 6,1; Untersucher B: 9,2)

„ridge sign“ - Korrelation mit dem Alter der Patientinnen

Es konnte nachgewiesen werden, dass Patientinnen mit eindeutigem ridge sign signifikant jünger waren als Patientinnen ohne ridge sign bzw. mit fraglichem ridge sign (Übereinkunftsdiagnose: $p=0,002$; Untersucher A: $p=0,001$; Untersucher B: $p<0,001$).

Bei Vorliegen einer schwergradigen Dysplasie (CIN II/CIN III) war der Altersunterschied zwischen Frauen mit eindeutigem ridge sign und Frauen ohne ridge sign bzw. mit fraglichem ridge sign für die Verdachtsdiagnosen der Einzeluntersucher A und B signifikant (Untersucher A: $p=0,037$; Untersucher B $p=0,004$).

“ridge sign” und high risk HPV

High risk HPV war in Abhängigkeit vom Grad der histomorphologischen Veränderungen der Cervix uteri unterschiedlich häufig nachzuweisen. Frauen mit nichtdysplastischen Veränderungen waren in 27,4% der Fälle high risk HPV positiv. Dagegen war bei Vorliegen von leichtgradigen Dysplasien (CIN I) high risk HPV in 40,4% nachzuweisen und bei Bestehen mittel- bis schwergradiger Dysplasien (CIN II/CIN III) gar in 81,1%. In der untersuchten Kohorte waren von den Zervixkarzinomen 74,2% mit high risk HPV infiziert.

Es wurde nachgewiesen, dass Frauen mit eindeutigem ridge sign signifikant häufiger high risk HPV positiv waren als Frauen ohne ridge sign bzw. mit fraglichem Bergrückenphänomen (χ^2 Tests: für Übereinkunftsdiagnose und für Diagnosen der Einzeluntersucher A und B jeweils $p<0,001$).

Die Odds Ratio für das Vorliegen einer high risk HPV Infektion bei Beobachten eines eindeutigen ridge signs wurde mit 9,3 (Übereinkunftsdiagnose, 95%CI 3,6; 24,1), 4,1

(Untersucher A, 95%CI 2,2; 7,0) bzw. 4,2 (Untersucher B, 95%CI 2,2; 7,95) ermittelt.

Unter Berücksichtigung der Häufigkeitsunterschiede von high risk HPV Positivität in Abhängigkeit vom Dysplasiegrad sowie der Häufigkeiten der einzelnen Dysplasiegrade in der untersuchten Patientengruppe wurde die Odds Ratio für das eindeutige ridge sign als Marker einer high risk HPV Infektion adjustiert. Sie betrug 4,8 (Übereinkunftsdiagnose, 95%CI 1,6; 14,5).

Inter- Untersucher- Korrelation der Kolpophotogrammdiagnosen

Die Kolpophotogrammdiagnosen bezüglich des Dysplasiegrades der Veränderungen an der Portio uteri zeigten Übereinstimmungen zwischen den Untersuchern mit Cohens- Kappa- Werten von 0,451 (Untersucher A – Untersucher B), 0,342 (Untersucher B – Untersucher C) und 0,408 (Untersucher A – Untersucher C).

Die übereinstimmende Diagnostik von zwei Untersuchern bezüglich des ridge signs erreichten Cohens- Kappa- Werte von 0,487 (Untersucher A – Untersucher B), 0,376 (Untersucher B – Untersucher C) und 0,288 (Untersucher A – Untersucher C).

Intra- Untersucher- Korrelation der Kolpophotogrammdiagnose bei Erst- und Zweitbeurteilung

Intra- Untersucher- Korrelation der kolpophotographischen Verdachtsdiagnose

Für die Intraobserverreliabilität zwischen Erst- und Zweitdiagnose eines Untersuchers bezüglich der Einstufung der Veränderungen an der Portio uteri in einen Dysplasiegrad konnten Cohens- Kappa- Werten von 0,569 (Untersucher A), 0,473 (Untersucher B) und 0,341 (Untersucher C) ermittelt werden.

Intra- Untersucher- Korrelation der Diagnose „ridge sign“

Für die Diagnose „ridge sign“ wurden Cohens- Kappa- Werte als Maß für die Übereinstimmung von Erst- und Zweitdiagnose eines Untersuchers von 0,469 (Untersucher A), 0,459 (Untersucher B) und 0,310 (Untersucher C) ermittelt.

V. Diskussion

Ziel der Studie war die Untersuchung des kolposkopischen Zeichens „ridge sign“ hinsichtlich seiner Wertigkeit in der Diagnostik mittel- und schwergradiger intraepithelialer zervikaler Neoplasien. Weiterhin wurden der Zusammenhang zwischen dem „ridge sign“ und dem Alter der Patientinnen sowie dem Vorliegen einer high risk HPV Infektion untersucht. Mittels Untersuchung der Reproduzierbarkeit (Reliabilitäten) kolpophotographischer Untersuchungsbefunde sind Aussagen bezüglich der Wertigkeit der Kolpophotogrammbeurteilung als diagnostische Methode möglich.

1. Kolpophotogrammdiagnosen – Übereinstimmung mit der Histologie

1.1. Häufigkeit der histologischen Diagnosen

In der untersuchten Stichprobe aus 592 Patientinnen wurden histologisch in 52% der Fälle nichtdysplastische Veränderungen, in 15% der Fälle leichte Dysplasien, in 27% der Fälle mittel- und schwergradige Dysplasien und in 5,4% der Fälle Zervixkarzinome diagnostiziert. Bei der Beurteilung der Prävalenzen muss berücksichtigt werden, dass die untersuchte Stichprobe neben Studienpatientinnen („Krebsvorsorge und HPV: Prognostische Relevanz des primären HPV-Screenings für die Entstehung schwergradiger zervikaler Neoplasien“, Schneider 1996) auch Patientinnen umfasste, die in die Dysplasiesprechstunde wegen suspekter Befunde (Zytologie, Kolposkopie und/oder HPV- Positivität) überwiesen wurden. Die Studienpatientinnen sowie die Patientinnen, die wegen suspekter Befunde in die Sprechstunde kamen, bilden hinsichtlich pathologischer Zervixveränderungen eine gewisse „Positivauswahl“. Damit muss von einer deutlich höheren Prävalenz von Dysplasien im Vergleich zur Normalbevölkerung ausgegangen werden.

1.2. Validität der Kolpophotogrammbeurteilung

Für alle auswertenden Betrachtungen wurden sowohl die histologischen als auch die

Kolpophotogrammdiagnosen CIN II und CIN III zu einer Diagnosegruppe "CIN II/III" zusammengefasst. Kolposkopisch ist eine Differenzierung zwischen CIN II und CIN III sehr schwierig, so dass der V. a. CIN II/III zur kolposkopischen Verdachtsdiagnose einer schwergradigen Dysplasie zusammengefasst wurde. Durch die Bethesda Klassifikation wird dieses Vorgehen in dem Sinne unterlegt, da sie CIN II, CIN III und Carcinoma in situ zu einem Differenzierungsgrad high grade squamous cell lesion (high grade SIL) zusammenfasst. (Crum 1994)

In der vorliegenden Studie zeigte die Kolpophotogrammbewertung nur mäßige Testgüteregebnisse bei der Graduierung der Zervixläsionen. So belief sich die Sensitivität der Kolpophotogrammbewertung bei der Diagnose von CIN II/III- Läsionen in Abhängigkeit von der Erfahrung des Untersuchers zwischen 55% und 61%. Die Korrelation von Kolpophotogrammbefund und Histologie war sehr vom Dysplasiegrad abhängig. Am schwierigsten war es, CIN I Läsionen im Kolpophotogramm richtig zu diagnostizieren. Übereinstimmung mit der Histologie lag hier in Abhängigkeit vom Untersucher nur in 16% bis 31% der Fälle vor. Am häufigsten stimmten Kolpophotogramm- und histologischer Befund bei nichtdysplastischen Veränderungen überein (59% bis 69%). Zervixkarzinome wurden von den beiden erfahrenen Untersuchern A und B in 62,5% der Fälle anhand des Kolpophotogramms richtig erkannt, der unerfahrene Untersucher C erkannte nur 43,5% der Karzinome. Insgesamt zeigte sich, dass die korrekte Deutung von Veränderungen an der Cervix uteri außer vom Dysplasiegrad auch sehr von der Expertise des Untersuchers abhing.

In der internationalen Literatur zeigen sich große Unterschiede in der Übereinstimmung von kolposkopischer und histologischer Diagnose. Hilgarth und Menton zeigten in einer 1996 veröffentlichten Studie, in der bei 392 Patientinnen die Kolposkopie sowie die Zytologie mit der Zervixhistologie verglichen wurde, eine Übereinstimmung von Kolposkopie und Histologie in 84- 97% in Abhängigkeit vom Dysplasiegrad. Bei Vorliegen von CIN III korrelierte die kolposkopische mit der histologischen Diagnose in 85%. Damit erzielte die Kolposkopie bessere Ergebnisse als die Zytologie. (Hilgarth und Menton 1996) In einer in Thailand veröffentlichten Studie, in der retrospektiv Befunde von 309 Patientinnen hinsichtlich der Übereinstimmung von Zytologie und Kolposkopie mit der Histologie untersucht wurden, zeigte sich eine Übereinstimmung von kolposkopischer Diagnose mit der Biopthistologie in 91,7% der Fälle.

(Srisomboon J et al. 1996) Bajardi beschrieb in seiner 1984 veröffentlichten Studie eine Korrelation zwischen Kolposkopie und Histologie in 84,9%. (Bajardi 1984) In einer ebenfalls 1984 durchgeführten Studie von Homesley und Mitarbeitern zeigte sich eine Übereinstimmung von Kolposkopie und Histologie in 69% der Fälle. In 26% der Fälle betrug die kolposkopische Über- bzw. Untereinschätzung der Läsion mehr als einen Dysplasiegrad. In 30% der Fälle wurde das Vorliegen einer Dysplasie kolposkopisch nicht erkannt. (Homesley et al. 1984) Pete et al. untersuchten retrospektiv die Befunde von 1451 Patientinnen hinsichtlich der Wertigkeit von Kolposkopie und Histologie im Rahmen des Screenings auf CIN. Es zeigte sich für die Kolposkopie eine Sensitivität von 87% und eine Spezifität von 15%. (Pete et al. 1998) In einer neueren Studie aus dem Jahr 2003 ermittelten Massad und Mitarbeiter für die Kolposkopie eine Sensitivität von 89% und eine Spezifität von 52%, wobei sich ebenfalls hier ebenfalls Unterschiede zwischen den einzelnen CIN- Graden zeigten. So belief sich die Sensitivität für die kolposkopische Diagnostik von CIN II/III auf 56%, was den Ergebnissen der hier vorliegenden Untersuchung entspricht. Der positive Vorhersagewert aller kolposkopisch abnormen Befunde hinsichtlich Vorliegen histologischer Auffälligkeiten betrug in der Studie von Massad 80%. Der negative Vorhersagewert wurde mit 68% angegeben. (Massad et al. 2003)

Für Lukic und Mitarbeiter war es vor allem problematisch, kolposkopisch zwischen Metaplasie und Dysplasie zu unterscheiden. (Lukic et al. 1999) Insbesondere betonten sie die Schwierigkeit, leichtgradige Dysplasien kolposkopisch richtig zu deuten. Kolposkopisch als leichtgradige Dysplasie eingeschätzte Portio- Veränderungen zeigten nur in 2% der Fälle auch histologisch dysplastische Veränderungen, häufiger (in 42,5% der Fälle) lagen Metaplasien bzw. HPV-assoziierte Veränderungen ohne Dysplasien vor.

Auch Barasso betonte, dass es kolposkopisch nicht möglich sei, Metaplasie und Dysplasie kolposkopisch eindeutig zu unterscheiden. (Barasso 1992) Kolposkopische Diagnosen seien in ihrer Spezifität und Reproduzierbarkeit unzureichend. Aufgrund dessen sah der Autor die Kolposkopie als Untersuchungsmethode alleinig zur Abschätzung der Größe der Läsion sowie zur Lokalisierung der Plattenepithel- Zylinderepithel- Grenze an.

Hinsichtlich der nur mäßigen Übereinstimmung von kolposkopischer Verdachtsdiagnose und Histologie ist die Frage einer Verfälschung des kolposkopischen Bildes auf dem

Kolpophotogramm zu diskutieren. Die Bewertung eines Kolpophotogrammes ist schwieriger als die Beurteilung der Cervix uteri im Rahmen der „real life“ Kolposkopie. Bei der kolposkopischen Untersuchung gewinnt der Untersucher einen dreidimensionalen Eindruck der Portio, weiterhin ist der Einsatz von Zoom, Fokussierung des interessierenden Portioabschnittes, Einsatz von Farbfiltern etc. möglich, welches die Diagnosestellung erleichtern kann. Bei der Beurteilung eines Kolpophotogrammes sind Lichtverhältnisse, Darstellung der Strukturen der Portio uteri sehr von der Qualität der Aufnahme abhängig und nicht optimierbar. Aufgrund dessen ist die direkte Übertragung der Validitätstestergebnisse der Kolpophotogrammbefundung auf die Kolposkopie als Diagnoseverfahren Portioveränderungen nur bedingt zulässig.

Die Kolposkopie als diagnostisches Verfahren ist sehr von der Erfahrung des Untersuchers abhängig. Es bedarf viel Übung, um die Veränderungen an der Cervix uteri valide und korrekt zu deuten. Aufgrund dessen ist die Einrichtung von Kolposkopie bzw. Dysplasie-Spezialsprechstunden, die nach dem Überweisungsprinzip arbeiten, sinnvoll.

Weiterhin ist die Wertigkeit der Kolposkopie sehr vom Dysplasiegrad abhängig ist.

Hauptaufgabe der Kolposkopie sollte es sein, „harmlose“ von potentiell prämaligen und malignen Läsionen an der Cervix uteri zu unterscheiden. Diese (prä)malignen Läsionen sollten dann gezielt biopsiert werden. Aufgrund dessen ist es wichtig, spezifische Merkmale von prämaligen und malignen Läsionen zu erkennen.

Durch die mittels Kolposkopie gezielte Biopsientnahme wird die Diagnostik von cervicalen Dysplasien gegenüber der alleinigen Zytologie erheblich verbessert. (De Punzio et al. 1985, Pete et al. 1998, Bajardi 1984)

Hinsichtlich der insbesondere schlechten Übereinstimmung von Kolpophotogrammbefund und Histologie bei CIN I- Läsionen ist zu berücksichtigen, dass die korrekte kolposkopische Diagnose einer mittel- oder schwergradigen Dysplasie bzw. eines Zervixkarzinoms einen wesentlich höheren Stellenwert hat als die korrekte kolposkopische Diagnose von CIN I.

2. „ridge sign“ als Merkmal mittel- bis schwergradiger Dysplasien

2.1. Häufigkeit des kolposkopischen Merkmals ridge sign

Die Prävalenz des ridge signs lag in Abhängigkeit vom befundenden Untersucher zwischen 6 und 14%. Da die untersuchte Stichprobe eine gewisse Positivauswahl hinsichtlich Zervixveränderungen darstellt, ist von einer etwas niedrigeren Prävalenz dieses kolposkopischen Zeichens in der „Normalbevölkerung“ auszugehen.

Es zeigten sich große Unterschiede in der Häufigkeit der Diagnose „eindeutiges ridge“ zwischen den Einzeluntersuchern. So diagnostizierte Untersucher A in 14% der beurteilten Kolpophotogramme das Vorliegen eines ridge sign, Untersucher B bei 9,3 % der Kolpophotogramme. In den Konsensusdiagnosen beider Untersucher (Übereinkunftsdiagnose Untersucher A und B) betrug die Prävalenz des eindeutigen ridge sign 6,9%. Untersucher C diagnostizierte bei 6,6% der Kolpophotogramme ein eindeutiges ridge sign. Die Häufigkeitsunterschiede sind Ausdruck für die Subjektivität der Kolposkopie als diagnostische Methode. Auch bei morphologisch klar definierten Merkmalen ist die Interpretation der beobachteten Zervixveränderungen untersucherabhängig. Dies kommt auch in der Diagnose „fragliches ridge sign“ zum Ausdruck. Als Kolpophotogrammdiagnose war diese möglich, wenn die „ridge sign“ typischen Epithelveränderungen nicht die geforderte Opazität aufwiesen. Es ist zu diskutieren, ob sich ein „fragliches ridge sign“ zu einem „eindeutigen ridge sign“ entwickelt. Zur Untersuchung dieser Vermutung bedarf es prospektiver Beobachtungen. Weiterhin bedarf es der genauen Definition der Histopathologie des ridge sign. Diese war nicht Bestandteil der vorliegenden Arbeit. Es wurde lediglich die makroskopische Morphologie des kolposkopischen Merkmals „ridge sign“ beschrieben und dessen Assoziation mit mittel- und höhergradigen Dysplasien der Cervix uteri untersucht. Inwieweit die ridge sign Formation des cervicalen Plattenepithels exakt einer cervicalen intraepithelialen Dysplasie entspricht, ist nur zu vermuten und damit hypothetisch.

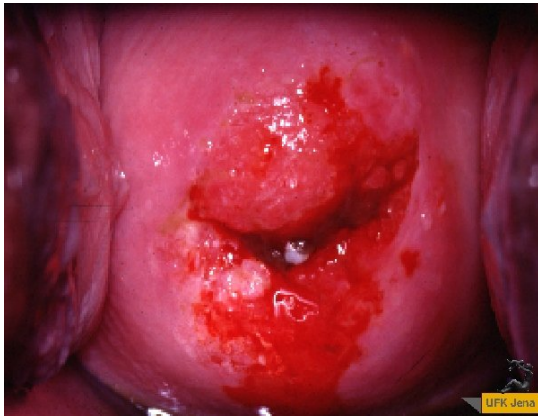


Abbildung: eindeutiges ridge sign

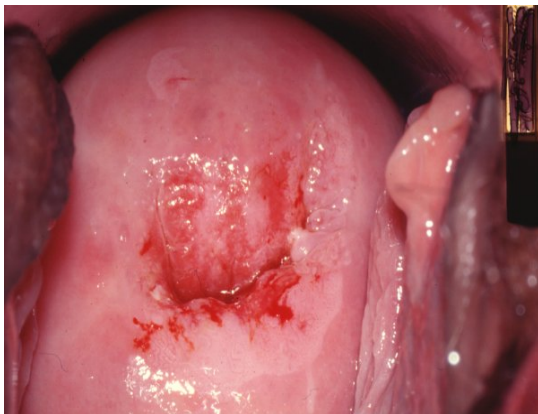


Abbildung: fragliches ridge sign

In der Literatur wurde das kolposkopische Zeichen „ridge sign“ bislang noch nicht beschrieben. Die Einschätzung und Graduierung kolposkopischer Phänomene erfolgt mit Hilfe verschiedener Kriterien (Essigweißes Epithel, Epitheldicke, Randbeschaffenheit, Oberfläche, vaskuläre Atypien, Jodnegativität). Es existieren mehrere Scoresysteme, die unter Anwendung des Zusammenspiels dieser Kriterien eine korrekte kolposkopische Diagnose ermöglichen sollen. (Reid et al. 1985, Reid et al. 1984, Coppleson et al. 1993, Gonzalez Sanchez et al. 1998) Breite Anwendung finden diese Scoresysteme jedoch bislang nicht.

Die eindeutige Definition eines oder mehrerer einzelner spezifischer kolposkopischer Zeichen für das Vorliegen einer schwergradigen Dysplasie gelang bislang nur eingeschränkt. Torrisi et al. beschrieben eine hohe Inzidenz von Leukoplakien bei schwergradigen Dysplasien sowie eine Häufung von Punktierung beim Carcinoma in situ. (Torrisi et al. 1984) Kierkegaard und

Mitarbeiter wiesen 1995 nach, dass die Größe der cervicalen Läsion bei der Beurteilung und Einstufung kolposkopischer Phänomene eine zu berücksichtigende Rolle spielt und häufiger für einen höheren Schweregrad der Läsion spricht. Weiterhin beschrieben sie mit „internal borders“ Grenzen unterschiedlicher Intensität essigweißer Reaktionen innerhalb einer cervicalen Läsion. Der kolposkopische Nachweis einer derartigen „inneren Grenze“ war signifikant mit dem Vorliegen einer CIN II/III- Läsion der Cervix uteri assoziiert (OR 16,0). (Kierkegaard et al. 1995) Auch Coppleson et al. wiesen die Assoziation von „internal border“ als spezifische Variation in der Weißfärbung der atypischen Transformationszone mit dem Vorliegen von CIN II/III- Läsionen nach. (Coppleson et al. 1993) In einer eigenen (unveröffentlichten) Studie zeigte sich das kolposkopische Zeichen „inner border“ ebenfalls als hochspezifisch für das Vorliegen einer mittel- bzw. schwergradigen cervicalen Dysplasie mit einem positiven Vorhersagewert von 70% und einer OR von 7,7%. (Promotion Frau K. Schmack, Jena 2000) Dementsprechend kann das „inner border“ Zeichen als ein mögliches signifikantes kolposkopisches Merkmal für das Vorliegen einer mittel- bzw. schwergradigen Dysplasie der Cervix uteri (CIN II/III) gewertet werden. Andere spezifische kolposkopische Zeichen sind bis heute nicht beschrieben.

2.2. Das „ridge sign“ als Zeichen einer CIN II/III Läsion der Cervix uteri

Es zeigte sich bei allen drei Untersuchern, dass das ridge sign am häufigsten bei CIN II/III Läsionen zu beobachten war. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen eindeutigem ridge sign und dem Vorliegen von CIN II/ CIN III- Läsionen wurde für alle Untersucher nachgewiesen. Damit konnte demonstriert werden, dass das kolposkopische Merkmal ridge sign auch von einem unerfahrenen Kolposkopiker gut zu diagnostizieren ist und genutzt werden kann, um mittel- bis schwergradige Dysplasien der Cervix uteri zu erkennen.

Als kolposkopisches Merkmal zeigte das ridge sign eine hohe positive prädikative Werte. Diese betrugen untersucherabhängig zwischen 63% und 80%. Damit wird belegt, dass bei Vorhandensein des ridge signs das Vorliegen einer mittel- bis schwergradigen Dysplasie zu vermuten ist. Aufgrund dessen sollte zur histologischen Sicherung mehrere Biopsien an dieser Stelle erfolgen. Die negativen prädiktiven Werte beliefen sich zwischen 74% und 78%. Ebenfalls zeigte sich eine hohe Spezifität zwischen 92% und 98%. Die Sensitivität war deutlich vom

Untersucher abhängig. Die erfahrenen Untersucher A und B diagnostizierten das ridge sign mit einer Sensitivität zwischen 20% (Übereinkunftsdiagnose) und 33% (Untersucher A). Die niedrige Sensitivität unterstreicht, dass die Morphologie von mittel- bis schwergradigen Dysplasien der Cervix uteri sehr verschieden sein kann. Zur korrekten kolposkopischen Einschätzung der Zervixveränderungen sind Kriterien wie Oberflächenstruktur, Läsionsgröße, Farbe, interkapillärer Gefäßabstand etc. stets mit zu berücksichtigen. Die Fokussierung nur auf ein Kriterium bei der kolposkopischen Beurteilung ist nicht ausreichend.

Zur Ermittlung der Validität des ridge sign in der Kolpophotogrammdiagnose von CINII/III wurden die Zervixkarzinome aus der Betrachtung herausgenommen.

Es ist davon ausgehen, dass über 12% der CIN III- Läsionen zum Zervixkarzinom progredieren (Östör 1993), und damit das ridge sign als Zeichen von CIN II/III auch bei einigen Zervixkarzinomen diagnostiziert werden kann. Untersucher B diagnostizierte bei einer Zervixkarzinompatientin das Vorliegen eines eindeutigen ridge sign, Untersucher C bewertete das Vorliegen eines eindeutigen ridge sign bei zwei Zervixkarzinomen. Jedoch dienen zur kolposkopischen Diagnose des Zervixkarzinomes weitere Merkmale wie z.B. Tumorkrater, atypische Gefäße, erhebliche Vulnerabilität des Gewebes u. a.. Liegen diese gleichzeitig neben dem ridge sign vor, steht die Diagnose des Zervixkarzinomes im Vordergrund. Dort erfolgt die Biopstatentnahme.

Ebenfalls ist das „Nebeneinander“ von CIN II/III (mit ridge sign) und eines Zervixkarzinomes möglich. Auch hier ist das Zervixkarzinom die interessierende Hauptdiagnose und wird bioptisch gesichert.

3. „ridge sign“ – Korrelation mit dem Patientenalter

Die Mehrzahl (53%) der untersuchten Patientinnen waren zwischen 25 und 40 Jahren alt, der Anteil von Patientinnen über 40 Jahre betrug 22%.

In die Berechnung der Korrelation des ridge sign mit dem Patientenalter wurden die Ergebnisse der erfahrenen Untersucher A und B einbezogen. Es ließ sich nachweisen, dass

Frauen mit eindeutigem ridge sign signifikant jünger waren als Frauen ohne bzw. mit fraglichem ridge sign. Auch bei nachgewiesenem Vorliegen einer CIN II- bzw. CIN III- Läsion ließ sich diese Tendenz nachvollziehen. Das eindeutige ridge sign ließ sich häufiger bei jüngeren Frauen diagnostizieren. Dieses Phänomen ist am ehesten durch die hohe Epitheldicke der Portio uteri bei jungen (prämenopausalen) Frauen begründet. Zahm und Mitarbeiter wiesen nach, dass die Epitheldicke von zervikalen Dysplasien bei Frauen über 35 Jahren dünner ist und damit kolposkopisch weniger auffällig als bei Frauen unter 35 Jahren. (Zahm 1998)

Der signifikante Altersunterschied unterstreicht, dass die Kolposkopie als Diagnostik gerade bei jüngeren Frauen (vor der Menopause) von Bedeutung ist. Bei ihnen ist die Transformationszone meist vollständig einsehbar und pathologische Veränderungen in diesem Bereich somit gut beurteilbar. Weiterhin sind aufgrund der relativ hohen Epitheldicke kolposkopische Veränderungen sehr deutlich ausgeprägt und damit leichter zu diagnostizieren. Auf der anderen Seite sollten bei Frauen über 35 Jahren auch wenig eindrucksvolle kolposkopische Auffälligkeiten biopsiert und histologisch untersucht werden, da bei ihnen ein hohes Risiko der kolposkopischen Unterbewertung der zervikalen Läsion besteht.

Auch Ferris und Mitarbeiter wiesen in ihrer Studie eine signifikant höhere Sensitivität der Kolposkopie in der Diagnostik von schwergradigen Dysplasien bei Frauen unter 35 Jahren nach. Die Sensitivität wurde mit 80,8% angegeben im Vergleich zu 57,1% Frauen über 35 Jahren. (Ferris et al. 2001)

4. Korrelation des "ridge sign" mit high risk HPV

4.1. Prävalenz von high risk HPV Infektionen

Zur Diagnostik von Veränderungen an der Cervix uteri steht neben Zytologie und Kolposkopie seit den letzten Jahren auch die HPV Testung zur Verfügung. Indikation zur HPV- Testung ist vor allem der unklare zytologische Abstrich (so genannte ASCUS- Befunde). (Wright et al. 2002) Ebenfalls profitieren peri- und postmenopausale Frauen vom HPV- Test, da bei ihnen die Kolposkopie aufgrund der häufig nur unvollständig einsehbaren Transformationszone oft nur eingeschränkt beurteilbar ist. Eine persistierende high risk HPV- Infektion zeigt das erhöhte

Risiko zur Entwicklung (prä)kanzeröser Veränderungen an. Als weitere mögliche Indikationen für die HPV- Testung werden das primäre Screening (Kulasingam et al. 2002, Belinson et al. 2001), Prognosebestimmung bei nachgewiesener CIN - Läsion (Remmink et al. 1995, Ho et al. 1995) sowie - bei Kombination beider Untersuchungsmethoden - die Qualitätskontrolle von zytologischen Abstrichen und als Entscheidungskriterium zur Verlängerung der Screeningintervalle diskutiert. (Walboomers et al. 1995, Schneider et al. 2000)

Die Konsensus - Richtlinien 2001 zum Management von Frauen mit auffälligen zytologischen Abstrichen empfehlen die HPV- Testung bei Frauen mit so genannten ASCUS- Abstrichen, d.h. Patientinnen, bei denen der atypische Abstrich keine eindeutigen Hinweise auf das Vorliegen bzw. Nichtvorliegen einer Dysplasie geben kann. Patientinnen, bei denen zytologisch der V. a. eine leichtgradige oder schwergradige Dysplasie besteht, sollten zunächst kolposkopisch abgeklärt werden. (Wright et al. 2002, Bovicelli et al. 2000)

In der untersuchten Stichprobe lagen von 575 Patientinnen die Ergebnisse der HPV Testungen vor. In dieser Kohorte lag die Prävalenz von high risk HPV Infektionen bei 46,8%, wobei 28,6% dieser Patientinnen HPV 16 positiv waren. Insgesamt betrug die Prävalenz von HPV 16 in der untersuchten Kohorte 13,4%.

In der Literatur wird die Prävalenz von high risk HPV in der Normalbevölkerung mit ca. 5% (Kiviat et al. 1992) angegeben. Die Prävalenz von HPV 16 bei Frauen mit unauffälligem zytologischem Befund liegt laut Literaturangaben ebenfalls unter 5% (Goldsborough et al. 1992). Bei Vorliegen einer CIN wird die HPV 16 Prävalenz mit ca. 17% bis 32% angegeben (Goldsborough et al. 1992, Takac et al. 1998). Van den Brule und Mitarbeiter gaben die Prävalenz von high risk HPV bei Frauen mit unauffälligen zytologischen Abstrichen mit 1,5% an, de Roda Husman et al. ermittelte die Prävalenz mit 2,9%. (Van den Brule et al. 1991, De Roda Husman et al. 1995) Bei Frauen mit zytologischem Hinweis auf CIN zeigte sich ein Ansteigen der Prävalenz von high risk HPV je nach Dysplasiegrad auf 41% (CIN I) bzw. 94% (CIN II/ CIN III) an. (Van den Brule 1991)

In der untersuchten Stichprobe betrug die Prävalenz von high risk HPV bei den Patientinnen ohne Dysplasien 27,4% und lag damit höher als in der Literatur angegeben. Zur Erklärung dieser Abweichung muss berücksichtigt werden, dass aufgrund der Studienpopulation in dieser Gruppe viele Patientinnen mit Condylomen und subklinischen HPV- Infektionen eingeschlossen waren.

Die Gruppe setzte sich nicht nur aus Patientinnen mit unauffälligen zytologischen Abstrichen zusammen.

4.2. Häufigkeit von high risk HPV in Abhängigkeit vom Dysplasiegrad

In Abhängigkeit vom Dysplasiegrad zeigten sich Unterschiede in der Häufigkeit von high risk HPV Positivität. Patientinnen mit CIN II/CIN III waren in 81% der Fälle high risk HPV positiv, dagegen nur 40% der Patientinnen mit CIN I und nur 27,4% der Patientinnen ohne Dysplasien. Ähnliche Ergebnisse hinsichtlich der Prävalenz von high risk HPV bei Dysplasiepatientinnen ermittelten auch Van den Brule und Mitarbeiter. (Van den Brule et al. 1991). Die Häufigkeit von high risk HPV bei Vorliegen von CIN II/CIN III entspricht in etwa den Ergebnissen einer Studie von Hall und Mitarbeitern, die im Rahmen einer Untersuchung von 151 Frauen mit auffälliger Zytologie eine Häufigkeit von HPV Positivität bei 84% der Patientinnen mit histologisch gesicherten HGSIL- oder ASCUS- Läsionen ermittelten. 92% der HPV positiven Frauen waren high risk HPV positiv. (Hall et al 1996)

Auffällig in der untersuchten Patientenpopulation war der geringe Anteil high risk HPV positiver Zervixkarzinompatientinnen (nur 74,2%). Dies steht im deutlichen Widerspruch zur Literatur. Bosch und Mitarbeiter wiesen bei der Untersuchung von 1000 Biopaten aus Zervixkarzinomen (aus 22 Ländern weltweit) HPV in 93% der Fälle nach, wobei die Testung auf 25 verschiedene HPV Typen erfolgte (Bosh et al. 1995). Walboomers und Mitarbeiter ermittelten 1999 durch Anwendung von verschiedenen HPV Testmethoden (PCR- Ansätze mit verschiedenen target Strukturen) eine Prävalenz von HPV in über 99% der Zervixkarzinome (Walboomers et al. 1999). Daraus wurde geschlussfolgert, dass jedes Zervixkarzinom HPV positiv ist. Als mögliche Ursachen der bis dahin wahrscheinlichen Unterschätzung der Häufigkeit von HPV wurden Fehler bezüglich der untersuchten Probe bzw. Unzulänglichkeit des angewandten Testverfahrens (z.B. Veränderung des L1 Gens bei der Virusgenomintegration, dieses ist dann dem auf PCR mit Zielstruktur L1- basierendem Testverfahren nicht mehr zugänglich). Durch Anwendung mehrerer Testverfahren ließ sich in nahezu allen Zervixkarzinomen HPV nachweisen. Lombard und Mitarbeiter beschrieben 1998 im Rahmen einer Untersuchung von 297 Zervixkarzinompatientinnen einen positiven HPV- Nachweis in 83% der Fälle, wobei 50,5% der

Zervixkarzinompatientinnen HPV 16 und 10,4% HPV 18 positiv waren (Lombard et al. 1998).

Auch in der vorliegenden Studie sind Fehler im Rahmen der HPV- Testung im Sinne einer unzureichenden Testsensitivität zu diskutieren. Alle high risk HPV negativen Zervixkarzinompatientinnen gehörten zu den ersten, die nach Einführung des HPV- Testes in der Universitätsfrauenklinik Jena auf HPV getestet wurde. Das Vorliegen von falsch negativen Testergebnissen durch noch unzureichende Sensitivität des Testverfahrens bzw. durch Laborfehler ist zu erwägen. Im Laufe sind die HPV- Testverfahren und damit deren Sensitivität kontinuierlich verbessert worden.

Als Ursache für falsch negative HPV- Befunde sind weiterhin eine fehlerhafte Abstrichabnahme von der Portio uteri bzw. Multifokalität der (prä)malignen Läsion zu diskutieren. Im Abstrich werden im Vergleich zur Biopsie nur wenige Zellen erfasst. Bei Multifokalität der dysplastischen bzw. malignen Veränderungen werden möglicherweise im einfachen Abstrich die virusinfizierten Zellen nicht miterfasst und es resultiert ein falsch negatives HPV- Ergebnis. Die HPV- Detektion in histologischem Material (Biopat) ist einfacher als im einfachen Portioabstrich und hat damit auch einen höheren Stellenwert. Ebenfalls kann als Ursache falsch negativer HPV- Befunde eine falsche Asservierung der Proben vor der Testung im Labor erwogen werden.

Jan und Mitarbeiter diskutierten als mögliche Ursachen von HPV- negativen Zervixkarzinomen in ihrer Studie zum einen Probenfehler, konkret Fehler bei der Probenentnahme bzw. – aufbereitung zur HPV- Testung, zum anderen die Spaltung und Deletion von HPV- DNA bzw. deren Bestandteilen bei der Integration in das Genom der infizierten Zelle. Als weitere mögliche Ursachen wurde Existenz von noch undefinierten HPV- Typen sowie eine unzureichende Sensitivität der derzeit angewandten HPV- Testverfahren diskutiert. (Jan et al. 1997)

4.3. Korrelation ridge sign mit high risk HPV

In der Literatur werden neben den durch HPV Typ 6 und 11 hervorgerufenen Condylomata acuminata verschiedene morphologische Korrelate einer HPV Infektion im Bereich der Portio uteri beschrieben, unter anderem z.B. mikropapilläre Strukturen, die kolposkopisch als feine Granulierung der Oberfläche erscheinen (Barasso 1992). Als weitere kolposkopische Hinweise auf eine HPV Infektion beschrieb Barasso sog. „Satellitenherde“ (im Bereich der Portio uteri

vereinzelt stehende Läsionen), irreguläre Jodaufnahme des Plattenepithels (im Sinne eines inner borders) sowie scharf gezackte Randbildung der Läsionen. (Barasso 1987) Ein spezifisches, hochsignifikantes Merkmal für eine HPV- Infektion konnte bislang jedoch noch nicht definiert werden. Weiterhin wies Barasso darauf hin, dass die beschriebenen HPV- assoziierten Portioveränderungen nicht zwangsläufig mit Dysplasien assoziiert waren.

In der vorliegenden Arbeit wurde eine signifikante Korrelation zwischen ridge sign und high risk HPV nachgewiesen, wobei sich das ridge sign als hochspezifischer Marker für eine high risk HPV Infektion zeigte. Die Spezifität lag zwischen 93% und 98%. Jedoch zeigte sich eine geringe Sensitivität von 13% bis 22%. Auch nach Berücksichtigung der Häufigkeitsunterschiede von high risk HPV Positivität in Abhängigkeit vom Dysplasiegrad zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Bestehen eines ridge signs und Nachweis von high risk HPV. Die adjustierte Odds Ratio lag bei 4,8. Damit besteht bei Vorliegen eines ridge sign, unabhängig vom Dysplasiegrad, ein 4,8fach erhöhtes Risiko für eine high risk HPV Infektion. Ob das ridge sign als spezifisches Merkmal einer high risk HPV Infektion anzusehen ist, bleibt zu diskutieren. Der enge Zusammenhang von persistierender HPV Infektion (als Voraussetzung für die Dysplasieentwicklung), Dysplasien der Cervix uteri und dem ridge sign als Zeichen für das Vorliegen einer Dysplasie wird einmal mehr deutlich.

5. Inter- Untersucher- Korrelation der kolpophotographischen Verdachtsdiagnose

Durch Ermittlung der Interobserverreliabilitäten wurde die Konsistenz eines Befundes bei Untersuchung durch zwei verschiedene Untersucher beurteilt. Dies erfolgte sowohl für die Kolpophotogrammdiagnosen hinsichtlich des Dysplasiegrades als auch für die Kolpophotogrammdiagnose bezüglich des ridge sign. Zur Beschreibung der Interobserverreliabilitäten diente die Angabe des Korrelationskoeffizienten Cohens Kappa.

5.1. Inter- Untersucher- Korrelation der kolpophotographischen Verdachtsdiagnose

Die Interobserverreliabilität der Dysplasiediagnosen im Rahmen der

Kolpophotogrammbeurteilung war nicht befriedigend. Die kappa- Werte beliefen sich zwischen 0,451 und 0,342. Nach Aufschlüsselung der Übereinstimmungen der Kolpophotogrammdiagnosen in Abhängigkeit vom Dysplasiegrad zeigte sich die größte Übereinstimmung der Diagnosen bei nichtdysplastischen Veränderungen. Sie lag zwischen 65 % und 78%. Die Kolpophotogrammdiagnose „Zervixkarzinom“ wurde übereinstimmend in 50%, 63% bzw. in 77,3% der Fälle gestellt. Übereinstimmung in der Kolpophotogrammdiagnose „CIN II/ CIN III“ lag in 58%, in 59% bzw. in 66% vor. Am schlechtesten war die Übereinstimmung bei der Diagnose „CIN I“.

Die Ergebnisse zeigen die Subjektivität der kolposkopischen Diagnostik. Allerdings muss auch hier diskutiert werden, inwieweit Kolpophotogramme das kolposkopische Bild verfälschen und so die Beurteilung der Portioveränderungen erschweren.

In der Literatur finden sich hinsichtlich der Reliabilität kolposkopischer Befunde ähnliche Ergebnisse. In einer Studie von Hopman und Mitarbeiter beurteilten 23 erfahrene Kolposkopiker unabhängig voneinander Kolpophotogramme und bestimmten, wo genau im Bereich der Portio uteri die bioptische Abklärung durchzuführen sei. 11 Fälle wurden nach 2- 3 Monaten erneut beurteilt – wiederum unabhängig voneinander und ohne Kenntnis der Befunde der Erstbeurteilung. Es zeigte sich bei der Erstbefundung eine Interobserverreliabilität von 52,4%, das berechnete kappa betrug 0,41. Im Rahmen der Zweitbeurteilung wurde die Interobserverreliabilität mit 51,0% ermittelt. Kappa betrug 0,33. Die Übereinstimmung der bestimmten Biopstatentnahmestelle lag bei 77,4%. Die Übereinstimmung der Befunde waren bei „V. a. CIN I“ und „V. a. CIN II“ geringer als bei „kein V. a. CIN“ bzw. „V. a. CIN III“. (Hopman et al. 1995) Auch Sellors und Mitarbeiter ermittelten in der Kolpophotogrammbeurteilung von 50 Patientinnen, insbesondere bei Befundbeschreibung atypischer Transformationszonen, eine Interobserverreliabilität mit Cohens Kappa Werten zwischen 0,13 und 0,55. (Sellors et al 1990) Insgesamt wurde geschlussfolgert, dass die Variabilität von Kolpophotogrammbefunden bei Beurteilung von mehreren Untersuchern bzw. bei zeitversetzter Beurteilung durch ein und denselben Untersucher ähnlich hoch liegt wie die Befundvariabilität anderer subjektiver Tests wie z.B. Zytologie und Histopathologie. Dies sollte bei der kolposkopischen Evaluation von Patientinnen mit auffälliger Zytologie berücksichtigt werden. (Hopman et al. 1995)

In diesem Zusammenhang soll auf die Cervicographie als eine der Kolpophotographie ähnliche Methode eingegangen werden. Nachdem lange Zeit das kolposkopische Bild schriftlich beschrieben wurde und damit der kolposkopische Befund unpräzise war, wurde sie als eine im Vergleich zur Kolposkopie kosteneffektive Methode entwickelt, um den Cervix uteri Befund dauerhaft zu dokumentieren. Bei der Cervicographie wird die Cervix uteri (mit vollständig einsehbarer Transformationszone) nach Applikation der Essigsäure in Originalgröße photographiert. Das gewonnene Bild kann als Diapositiv auf eine Leinwand projiziert werden, wobei darüber eine dem kolposkopischen Eindruck vergleichbare Vergrößerung des Bildes erfolgt. Als Vorteile der Cervicographie sah man zum einen in der dauerhaften Dokumentation des kolposkopischen Bildes. Darüber war die (Re)Beurteilung des Befundes durch verschiedene Untersucher, eine Verlaufsbeurteilung sowie die Kontrolle des Kolposkopiebefundes durch andere möglich. Die Erfahrung des Kolposkopikers konnte durch die Einführung der Cervicographie objektiv beurteilt werden. Zum anderen zeigte sich die Cervicographie deutlich kostengünstiger als die Kolposkopie, da das Cervicographiebild auch durch ungeschultes Personal aufgenommen werden kann (unter Berücksichtigung einer vollständig einsehbaren Transformationszone als Anforderung an eine zufrieden stellende Aufnahme). Die Auswertung des Bildes erfolgt durch den Experten. Zusätzlich ist der technische Aufwand bei der Cervicographie im Vergleich zur Kolpophotographie (hierbei ist die Fokussierung sowie die Photoaufnahme auch von Vergrößerungen möglich) geringer. (Stafl 1981)

Stafl wies 1981 nach, dass es zwischen Kolposkopie und Cervicographie keinen signifikanten Unterschied in der Exaktheit der Diagnostik gibt. Jedoch liegt die Rate von aufgrund der Bildqualität her unzureichend beurteilbaren Befunden (nur unvollständig einsehbare Transformationszone) bei der Cervicographie höher als bei der Kolposkopie, da im Rahmen der Kolposkopie/Kolpophotographie eine Manipulation an der Cervix uteri (Spreizen des Cervixkanals zur Sichtbarmachung des squamocolumnaren Überganges) möglich ist. (Stafl 1981)

Cecchini et al. wiesen 1993 für die Cervicographie und Cervicoskopie eine höhere Sensitivität in der Diagnostik von mittel- und schwergradigen Dysplasien nach als die Zytologie. Auch sie diskutierten, wie Stafl 1981, die Evaluierung der Cervicoskopie/Cervicographie als Screeningmethode. (Cecchini et al. 1993)

Baldauf und Mitarbeiter konnten keine höhere Sensitivität der Cervicographie gegenüber der Zytologie nachweisen. Bei der Screeninguntersuchung von 1539 Frauen zeigte die Cervicographie gegenüber der Zytologie eine

signifikant geringere Sensitivität und Spezifität. (Baldauf et al. 1995) Dieses Ergebnis wurde von Schneider und Mitarbeitern in ihrer 1999 erschienenen Studie, in der Cervicogramme von 8360 Frauen untersucht wurden, bestätigt. Hierbei zeigte die Cervicographie eine Sensitivität von insgesamt 49,3% (Spezifität 95,0%) bei der Erkennung schwergradigen Dysplasien und Zervixkarzinomen gegenüber einer Sensitivität von 77,2% (Spezifität 94,2%) der Zytologie. Sie betonten, dass insbesondere für postmenopausale Frauen die Cervicographie nicht geeignet ist aufgrund der häufig nicht vollständig einsehbaren Transformationszone und der oft nur sehr diskreten morphologischen Veränderungen an der Cervix uteri. (Schneider et al. 1999)

Es wurde durch Autier und Mitarbeiter gezeigt, dass eine Kombination von Zytologie und Cervicographie im primären Screening keine signifikante Verbesserung in der Detektion prämaligener cervicaler Veränderungen bringt. (Autier et al. 1999) Ebenfalls zeigten De Sutter et al. in ihrer 1998 durchgeführten multizentrischen Studie, in der Screeningergebnisse (Cervicographie und Zytologie) von 5192 Frauen ausgewertet wurden, dass beide Verfahren in ihrer Testgüte keine signifikanten Unterschiede erzielen. Dementsprechend ist die Cervicographie wie die Kolposkopie mit Kolpophotographie als komplementäre Methode neben dem zytologischen Abstrich in der Diagnostik zervikaler Dysplasien anzusehen. Auch für die Cervicographie wurde (wie für die Kolposkopie) betont, dass ihre Wertigkeit sehr von der Erfahrung des Untersuchers ist. (De Sutter et al. 1998)

5.2. Inter- Untersucher- Korrelation der Diagnose „ridge sign“

Die Übereinstimmung der Kolpophotogrammdiagnose „eindeutiges ridge sign“ war nicht sehr hoch. Dieses vermindert die Wertigkeit des ridge sign als kolposkopisches Zeichen infolge der eingeschränkten Reproduzierbarkeit.

Cohens Kappa lagen für die Kolpophotogrammdiagnose „eindeutiges ridge sign“ zwischen 0,288 und 0,487. Bereits bei der Beschreibung der Häufigkeit der Diagnose ridge sign zeigten sich große Unterschiede zwischen den Untersuchern. Untersucher A diagnostizierte das Vorliegen eines ridge sign häufig, Untersucher C dagegen deutlich seltener. Dieser Fakt kommt bei der Berechnung der Korrelationskoeffizienten zum Ausdruck. Prozentual stimmten die ridge sign Diagnosen von Untersucher A und Untersucher C in nur 25% der Fälle überein. Die

Übereinstimmung zwischen Untersucher A und Untersucher B betrug 49%, zwischen Untersucher B und Untersucher C 40%.

Eine erneute Testung der Reproduzierbarkeit der kolposkopischen bzw.

Kolpophotogrammdiagnose „ridge sign“ nach wiederholter klarer Definition des Zeichens ist zu diskutieren. Das ridge sign ist eine verdickte, opak essigweiße Plattenepithelzunge, die sich wie ein „Bergmassiv“ gegen das Zylinderepithel der Transformationszone vorschiebt. Die Grenzen dieser Plattenepithelzunge sind zum benachbarten Zylinderepithel scharf.

Schwierigkeiten bei der Definition als ridge sign bereitete den Untersuchern vor allem die geforderte Opazität/ Dichte des essigweißen Epithels. Es gab Unstimmigkeiten darüber, inwiefern auch zartere Plattenepithelzungen, die sich gegen das Zylinderepithel vorschoben, schon als ridge sign zu werten sind. Hier hatte vor allem der kolposkopisch unerfahrene Untersucher C große Unsicherheiten, das Epithel als „eindeutig essigweiß“/suspekt einzustufen. Weitere Schwierigkeiten bzw. Uneinigkeiten zwischen den Untersuchern bestanden in der Forderung der scharfen Abgrenzung des ridge sign zum benachbarten Zylinderepithel und in der Einschätzung des „zungenförmigen“ Vorschiebens. Teilweise waren die ridge sign typischen Epithelveränderungen Teil einer größeren dysplastischen Läsion und wurden deshalb nicht konstant von allen drei Untersuchern als unabhängiges ridge sign gewertet. Zum Teil sah man auch eine kleine Unterbrechung der Plattenepithelformation des ridge signs zum weiter peripher liegenden Plattenepithels der Transformationszone, so dass darüber die Einschätzung als vorliegendes ridge sign von den Untersuchern unterschiedlich erfolgte.

Es wurde deutlich, dass auch definierte kolposkopische Zeichen der Subjektivität des Untersuchers unterliegen. Daraus resultiert eine häufig nur bedingt zufrieden stellende Reproduzierbarkeit der kolposkopischen Diagnose durch verschiedene Betrachter. Die im Rahmen der Kolpophotogrammdiagnose zulässige Bezeichnung als „fragliches ridge sign“ unterstreicht die Unsicherheiten bzw. Unstimmigkeiten bei der Diagnosestellung „Vorliegen eines ridge sign“.

Im Anhang dieser Arbeit sind Bilder von eindeutigen und von schwierig zu diagnostizierenden/ uneinheitlich gewerteten „ridge sign“ aufgezeigt.

Es soll dennoch daraufhin gewiesen werden, dass in der vorliegenden Arbeit ein signifikanter Zusammenhang zwischen Vorliegen eines ridge signs und Bestehen einer mittel- bis schwergradigen Dysplasie nachgewiesen wurde mit hohen positiv prädikativen Werten. Dementsprechend ist es angezeigt, dass der Untersucher, der suspekte Plattepithelformationen an der Cervix uteri als ridge sign wertet, an dieser Stelle Biopsien zur histologischen Sicherung der Läsion durchführt.

6. Intra- Untersucher- Korrelation der Kolpophotogrammdiagnose

6.1. Intra- Untersucher- Korrelation der Dysplasiediagnosen

Die Reproduzierbarkeit der Kolpophotogrammdiagnose bei Erst- und Zweitbefundung durch den Untersucher lag bei allen drei Untersuchern nicht sehr hoch. Als Reliabilitätskoeffizient wurden Werte zwischen 0,341 (Untersucher C) und 0,569 (Untersucher A) ermittelt.

Untersucher A und Untersucher B zeigten bessere Intraobserverreliabilitäten, die kappa- Werte lagen zwischen 0,473 (Untersucher B) und 0,569 (Untersucher A), d.h. die Übereinstimmung von Erst- und Zweitbefundung war mäßig.

Die Übereinstimmung der Diagnose bei Erst- und Zweitbeurteilung war sehr vom Dysplasiegrad der beurteilten Zervixläsion abhängig. Zervixkarzinome wurden in knapp 81% bzw. in 86% sowohl bei Erst- als auch bei Zweitbefundung als diese erkannt. Ähnlich hoch war die Übereinstimmung der Kolpophotogrammdiagnosen von Erst- und Zweitbefundung bei nichtdysplastischen Veränderungen (77% bzw. 79%). CIN II/III Läsionen wurden in 62% bzw. in 86% wieder erkannt. Bei den Kolpophotogrammdiagnosen von Untersucher C lag die Wiedererkennung zwischen 26% (CIN I) und 67 % (kein CIN). Zervixkarzinome wurden in 50% wieder erkannt, CIN II/III Läsionen in 58%. Die Unsicherheit von Untersucher C in der Kolpophotogrammbeurteilung spiegelte sich auch in der Häufigkeit fehlender kolposkopischer Diagnosen wider. Bei der Erstbefundung wurden in 34 Fällen, bei der Zweitbefundung in 15 Fällen keine Diagnose gestellt.

In der Studie von Hopman et al. zeigte sich eine Intraobserverreliabilität von Erst- und Zweitbefundung der Kolpophotogramme von 66,7%. Cohens kappa wurde mit 0,54 ermittelt. Die zu biopsierende Stelle wurde in 85,3% bei Erst- und Zweitbefundung übereinstimmend angegeben. (Hopman et al. 1995) Es ist zu diskutieren, ob bei der „real life“ Kolposkopie mit optimalen Bedingungen hinsichtlich Validität exaktere Diagnosen gestellt werden können, die dann auch eine bessere Reproduzierbarkeit zeigten. Zur Dokumentation von kolposkopischen Befunden sollten die Kolpophotogramme eine hohe Bildqualität haben, um eine gute Nachvollziehbarkeit des initial gestellten Befundes zu erreichen. Weiterhin sind Kolpophotogramme für Lehrzwecke (Erlernen der Beurteilung des kolposkopischen Bildes) gut einsetzbar.

6.2. Intra- Untersucher- Korrelation der Diagnose „ridge sign“

Die Reproduzierbarkeit der Diagnose „ridge sign“ bei Erst- und Zweitbefundung der Kolpophotogramme war nur mäßig. Sie lagen zwischen 67% und 56%. Diese Befunde schmälern die Wertigkeit des ridge sign als kolposkopisches Zeichen und Merkmal für das Vorliegen einer mittel- oder schwergradigen Dysplasie, da von morphologischen Merkmalen hohe Reproduzierbarkeit gefordert sind. Nur bei hoher Reproduzierbarkeit von Erkennen des Merkmals kann von einer klaren Definition der Merkmalsmorphologie ausgegangen werden. Einmal mehr wird somit deutlich, dass die Kolposkopie eine subjektive Methode ist, und dass morphologische Phänomene an der Portio uteri in ihrer Ausprägungsvielfalt nur unzureichend beschrieben werden können. Hinzukommt, dass die Interpretation des kolposkopischen Bildes sehr von Untersucher abhängig ist, und es auch bei ein und demselben Untersucher bei verschiedenen Untersuchungen zu mehr oder weniger deutlich unterschiedlichen Interpretationen des kolposkopischen Befundes kommen kann. Deshalb ist die Dokumentation der Befunde mittel Kolpophotogramm in guter Bildqualität wichtig. Eine Rebefundung bzw. Mitbeurteilung des Kolposkopiebefundes durch einen Kollegen wird somit möglich, ggf. mit Korrektur der initial gestellten Diagnose.

VI. Literatur

Abdul-Karim FW, Fu YS, Reagan JW, Wentz WB: „Morphometric study of intraepithelial neoplasia of the uterine cervix” *Obstet Gynecol* 1982 Aug; 60 (2): 210-214

Anttila A, Ronco G, Clifford G, Bray F et al.: „Cervical cancer screening programmes and policies in 18 European countries” *Br J Cancer* 2004 Aug 31; 91 (5): 935-41

Ault KA; Future II Study Group: „Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like- particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined Analysis of four randomized clinical Trials” *Lancet* 2007 Jun; 369 (9576): 1861-8

Autier P, Coibion M, De Sutter P, Wayemberg M: „Cytology alone versus cytology and cervicography for cervical cancer screening: a randomized study. European Society for Oncological Research” *Obstet Gynecol.* 1999 Mar; 93 (3): 353-8

Bajardi F: „Colposcopic findings and their histologic correlates” *Geburtshilfe Frauenheilkunde* 1984 Feb; 44 (2): 84-6

Baldauf JJ, Dreyfus M, Lehmann M, Ritter J, Philippe E: „Cervical cancer screening with cervicography and cytology“ *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995 Jan; 58 (1): 33-9

Barnes W, Delgado G, Kurman RJ, Pettrilli ES, Smith DM, Ahmend S, Lorincz AT, Temple GF, Jenson AB, Lancaster WD: „Possible prognostic significance of human papillomavirus type in cervical cancer” *Gynecol Oncol* 1988 Mar; 29 (3): 267-73

Barasso R, Coupez F, Ionesco M, de Brux J: „Human papilloma viruses and cervical intraepithelial neoplasia: the role of colposcopy” *Gynecol Oncol* 1987 Jun; 27 (2): 197- 207

Barrasso R: „Colposcopic diagnosis of HPV cervical lesions” *IARC Sci Publ* 1992; (119): 67-74

Bauer HK: „Farbatlas der Kolposkopie“ Schattauer Verlag Stuttgart- New York 1993

Belinson J, Qiao YL, Pretorius R, Zhang WH, Elson P, Li L, Pan QJ, Fischer C, Lorincz A, Zahniser D: „Shanxi Province Cervical Cancer Screening Study: a cross- sectional comparative trial of multiple techniques to detect cervical neoplasia“ Gynecol Oncol. 2001 Nov; 83 (2): 439- 44

Bosch FX, Manos MM, Munoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, Schiffman MH, Moreno V, Kurman R, Shah KV: „Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a Worldwide Perspective“ J Natl Cancer Inst 1995 Jun 7; 87 (11): 796-802

Bosch FX, Rohan T, Schneider A: „Papillomavirus Resaerch: Updating Results to the year 2000. Highlights of the 2000 International Papillomavirus conference“ J Clin Pathol 56 (2001): 0-13

Bosch FX, de Sanjose S: „Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer - burden and assessment of causality“ Natl Cancer Inst Monogr. 2003; (31):3-13

Bovicelli A, Bristow RE, Montz FJ: „HPV testing: where are we now?“ Anticancer Res. 2000 Nov- Dec, 20 (6C): 4673-80

Brown DR, Shew ML, Qadadri B, Neptune N, Vargas M, Tu W, Juliar BE, Bree TE, Fortenberry JD: : „A longitudinal study of general human papillomavirus Infektion in a cohort of closely followed Adoleszent women“ J Infect Dis. 2005 Jan 15; 191: 182-192

Burghardt E: „Kolposkopie und spezielle Zervixpathologie“ Thieme Verlag Stuttgart, New York 1984

Burghardt E, Coupez F, Dexeus S, Seidl S: „An European proposal for classification of colposcopic findings“ The cervix and l.f.g.t. 1989, 7: 251-54

Burghardt E, Coupez F, Dexeus S, Remotti G, Seidl S: „European colposcopic terminology“ The Cervix & l. f. g. t.8 (1989) 251, The Cervix & l. f. g. t. 8 (1990) 363

Cecchini S, Bonardi R, Mazzotta A, Grazzini G, Iossa A, Ciatto S: „Testing cervicography and cervicoscopy as screening tests for cervical cancer” Tumori 1993 Feb 28; 79 (1): 22-5

Colgan TJ: „Pap test results. Responding to Bethesda system reports.” Can Fam Physician 2001 Jul; 47: 1425-30

Coppleson M, Dalrymple JC, Atkinson KH: „Colposcopic differentiation of abnormalities arising in the transformation zone” Obstet and Gynecol clinics North Am 1993, Vol. 20, No 1: 83-110

Coppola A, Sorosky J, Casper R, Anderson B, Buller RE: „The clinical course of cervical carcinoma in situ diagnosed during pregnancy” Gynecol Oncol. 1997 Nov; 67(2)

Crum CP: „Genital Papillomaviruses and Related Neoplasms: Causation, Diagnosis and Classification (Bethesda)” Modern Pathology 1994; 7 (1):138-145

De Roda Husman AM, Walboomers JM, van den Brule AJ, Meijer CJ, Snijders PJ: „The use of general primers GP5 and GP6 elongated at their 3`ends with adjacent highly conserved sequences improves human papillomavirus detection by PCR” J Gen Virol 1995 Apr; 76 (Pt 4): 1057-62

De Roda Husman AM, Walboomers JM, Hopman E, Bleker OP, Helmerhorst TM, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Meijer CJ: „HPV prevalence in cytomorphologically normal cervical scrapes of pregnant women as determined by PCR: the age- related pattern” J Med Virol. 11995 Jun; 46 (2): 97-102

De Punzio C, Fiore N, Vecoli LE, Rosi F, Teti G: „Incidence of dysplasia, carcinoma in situ and invasive carcinoma in colposcopic findings of atypical re- epithelization zone (A.R.Z.) and atypical transformation zone (A.T.Z.)” Eur Gynaecol Oncol 1985; 6 (1): 57-61

De Sutter P, Coibion M, Vosse M, Hertens D, Huet F, Wesling F, Wayembergh M, Bourdon C, Autier P: „A multicentre study comparing cervicography and cytology in the detection of cervical intraepithelial neoplasia” Br J Obstet Gynaecol 1998 Jun; 105 (6): 613-20

Dexeus S, Cararach M, Dexeus D: „The role of colposcopy in modern gynecology” Eur J Gynecol Oncol. 2002; 23 (4): 269-77

Economos K, Perez Veridiano N, Delke I, Collado ML, Tancer ML: „Abnormal cervical cytology in pregnancy: a 17- year experience” Obstet Gynecol. 1993 Jun; 81 (6): 915-8

Elfgren K, Bistoletti P, Dillner L, Walboomers JM, Meijer CJ, Dillner J: „Conization for cervical intraepithelial neoplasia is followed by disappearance of human papillomavirus DNA and a decline in serum and cervical mucus antibodies against human papillomavirus antigens” Am J Obstet Gynecol 174 (1996) 937-942

Ferris DG, Schiffman M, Litaker MS: „Cervicography for triage of women with mildly abnormal cervical cytology results” Am J Obstet Gynecol. 2001 Oct; 185 (4): 939-43

FUTURE II (Females United To Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease II): N Engl J Med 2007, 356, 1915

Goldsborough MD, Mc Allister P, Reig R, Temple G, Lorincz AT: „A comparison study of human papillomavirus prevalence by polymerase chain reaction in low risk women and in a gynaecology referral group at elevated risk for cervical cancer” Moll Cell Probes 1992 Dec; 6 (6): 451-457

Gonzalez Sanchez JL, Perez Guerrero C, Celorio Aguilera G, Chavez Barambila J, Rios Montiel FA: „Cytologic correlation between the Bethesda system and colposcopic biopsy” Ginecol Obstet Mex 1998 Aug; 66: 330-4

Gottwald L, Giernat L, Lech W, Wojcik- Krowiranda K, Akoel KM, Kowalczyk- Amico K, Estemberg D, Grzesiak M, Sosnowski D, Guzowski G, Bas E, Tyliniski W, Bienkiewicz A: „The results of screening program for cervical cancer in Lodz” Ginekol Pol 2002 Nov; 73 (11): 934-8

Guggenmoos-Holzmann I, Wernecke K-D: „Medizinische Statistik“ Blackwell-Wissenschafts-Verlag, Berlin; Wien 1996

Hall S, Lorincz A, Shah ME, Abbas F, Paull G, Kurman RJ, Shah KV: „Human Papillomavirus DNA detection in cervical specimens by hybrid capture: correlation with cytologic and histologic diagnosis of squamous intraepithelial lesions of the cervix” *Gynecol Oncol* 1996 Sep; 62 (3): 353-359

Hamperl H: „The so- called “reserve cells” of the human cervical” (author`s trans) *Arch Gynakol* 1975 Jul 29; 218 (3): 205-17

Herting, W, Hanrath,C: „Gynäkologische Zytologie” H.U.F.-Verlag Mühlheim an der Ruhr 1994

Hildesheim A, Schiffman MH, Gravitt PE, Glass AG, Greer CE, Zhang T, Scott DR, Rush BB, Lawler P, Sherman ME et al.: „Persistence of type- specific human papillomavirus infection among cytologically normal women” *J Infect Dis* 1994 Feb; 169 (2): 235-240

Hilgarth M, Menton M: „The colposcopic screening” *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996 Mar; 65 (1): 65-9

Hinselmann H: „Die Essigprobe als Bestandteil der erweiterten Kolposkopie“ *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1938, 2: 40-2

Ho GY, Burk RD, Klein S, Kadish AS, Chang CJ, Palan P, Basu J, Tachezy R, Lewis R, Romney S: „Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia” *J Natl Cancer Inst.* 1995 Sep 20; 87 (18): 1365- 71

Ho GY, Biermann R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD: „Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women” *N Engl J Med* 1998 Feb 12; 338 (7): 423-8

Homesley HD, Jobson VW, Reish RL: „Use colposcopically directed, four- quadrant cervical biopsy by the colposcopy trainee” *J Reprod Med* 1984 May; 29 (5): 311-6

Hopman EH, Voorhorst FJ, Kenemans P, Meyer CJ, Helmerhorst TJ: „Observer agreement on interpreting colposcopic images of CIN” *Gynecol Oncol* 1995 Aug; 58 (2): 206-9

IARC Monograph: „IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Human papillomaviruses” Vol 64, IARC Lyon France 1995

Jan MM, Walboomers JMM, Chris L, Meijer M: „Do HPV- negative cervical carcinomas exist?” J Path Vol 181: 253-254 (1997)

Jacobs MV, Snijders PJ, van den Brule AJ, Helmershorst TJ, Meijer CJ, Walboomers JM: „A general primer GP 5+/6+ mediated PCR-enzyme immunoassay method for rapid detection of 14 high risk and 6 low risk human papillomavirus genotypes in cervical scrapings“ J Clin. Microbiol. 1997 Mar; 35(3): 791-795

Johnson BA: „The colposcopic examination“ Am Fam Physician 1996 Jun; 53 (8): 2473-2482

Kahn JA, Slap GB, Huang B, Rosenthal SL, Wanchick AM, Kollar LM, Hillard PA, Witte D, Groen P, Bernstein DI: „Comparison of adolescent and young adult self- collected and clinician- collected samples for human papillomavirus” Obstet Gynecol 2004 May; 103: 952-9

Kierkegaard O, Byralsen C, Hansen KC, Frandsen KH, Frydenberg M: „Association between colposcopic findings and histology in cervical lesions: the significance of the size of the lesion” Gynecol Oncol 1995 Apr; 57 (1): 66-71

Kim SW, Yang JS: “Human papillomavirus Type 16 E5 Protein as a therapeutic target” Yonsei Med J 2006 Feb 28; 47 (1):1-14

Kiviat NB, Koutsky LA, Critchlow CW, Lotincz AT, Cullen AP, Brockway J, Holmes KK: „Prevalence and cytologic manifestations of human papillomavirus types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 42, 43, 44, 45, 51, 52, and 56 among 500 consecutive women” Int J Gynecol Pathol 1992 Jul; 11(3): 197-203

Koutsky LA, Galloway DA, Holmes KK: „Epidemiology of Genital Human Papillomavirus Infection” Epidemiol Rev 1988, 10: 122-163

Kulasingam SL, Hughes JP, Kiviat NB, Mao C, Weiss NS, Kuypers JM, Koutsky LA: „Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities: comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral” JAMA 2002 Oct 9; 288 (14): 1749-57

Kurman RJ, Schiffman MH, Lancaster WD, Reid R, Jenson AB, Temple GF, Lorincz AT: „Analysis of individual human papillomavirus types in cervical neoplasia: a possible role for type 18 in rapid progression” Am J Obstet Gynecol 1988 Aug; 159 (2): 293-296

Liao S-Y, Manetta A: „Benign and malignant pathology of the cervix, including screening” Current Opinion in Obstetrics and Gynecology 1993; 5: 497-503

Lin CT, Tsai YC, He L, Calizo R, Chou HH, Chang TC, Soong YK, Hung CF, Lai CH: „A DNA Vaccine Encoding a Codon-Optimized Human Papillomavirus Type 16 E6 Gene Enhances CTL Response and Anti-Tumor Activity” J Biomed Sci 2006 Apr 29

Lombard I, Vincent-Salomon A, Valdire P, Zafrani B, de la Rochefordiere A, Clough K, Favre M, Pouillart P, Sastre-Garau X: „Human papillomavirus genotype as a major determinant of the course of cervical cancer” J Clin Oncol 1998 Aug; 16 (8): 2613-9

Lorincz AT: „Hybrid Capture method for detection of human papillomavirus DNA in clinical specimens: a tool for clinical management of equivocal Pap smears and for population screening” J Obstet Gynaecol Res 1996 Dec; 22 (6): 629-636

Lukic A, Musumeci M, Signore M, Sassi MT, Alo P, Giovagnoli MR, Vetrano G: „Critical review of colpo-histological results in cervix pathology” Minerva Ginecol 1999 Oct; 51 (10): 365-71

Magnusson PKE, Sparén P, Gyllensten UB: „Genetic link to cervical tumors” Nature/Vol 400/July 1999/29-30

Manos MM, Ting Y, Wright DK, Lewis AJ, Broker TR, Wolinsky SM: „The use of polymerase chain reaction amplification for the detection of genital human papillomaviruses” *Cancer cells* 7: 209-214; 1989

Massad LS, Collins YC: “Strength of correlatios between colposcopic Impression and biopsy histology” *Gynecol Oncol* 2003, 89: 424-28

Meisels A, Fortin R, Roy M: „Condylomatous lesions of the cervix. II. Cytologic, colposcopic and histopathologic study “ *Acta Cytol.* 1977, 21: 379-390

Melkert PW, Hopman E, van den Brule AJ, Risse EK, van Dienst PJ, Bleker OP, Helmerhorst T, Schipper ME, Meijer CJ, Walboomers JM: „Prevalence of HPV in cytomorphologically normal cervical smears, as determined by polymerase chain reaction, is age- dependent” *Int J Cancer* 1993 Apr 1; 53 (6): 919- 23

Morris M, Tortolero- Luna G, Malpica A, Baker V, Cook E, Johnson E, Follen Mitchell M: „Cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer” *Obstet and Gynecol clinics N Am* June 1996; 23 (2): 347- 410

Moscicki AB: “Human papilloma Virus, papanicolaou smears, and the Kollege fetales“ *Pediatr Clin North Am.*2005; 52: 163- 177

Muir, C, Waterhouse, J, Mack, T and Whelan, S: „Cancer incidence in five continents” *IARC, Lyon* (1987) 5

Nakagawa S, Yoshikawa H, Onda T, Kawana T, Iwamoto A, Taketani Y: „Type of human papillomavirus is related zo clinical features of cervical carcinoma” *Cancer* 1996 Nov 1; 78 (9): 1935-41

Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ: „Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer“ *N Eng J Med* 2003 Feb 6; 348 (6): 518-27

Östör AG: „Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review” Int J Gynecol Pathol 1993 Apr; 12 (2): 186-92

Ollayos CW, Swogger KA: „Abnormal cervical smears in the military recruit population” Mil Med. 1995 Nov, 160 (11): 577-8

Ohlschlager P, Pes M, Osen W, Durst M, Schneider A, Gissmann L, Kaufmann AM: „An improved rearranged Human Papillomavirus Type 16 E7 DNA vaccine candidate (HPV-16 E7SH) induces an E7 wildtype-specific T cell response” Vaccine 2006 Apr 5; 24 (15): 2880-93

Paglisusi SR, Aguado TM: „Efficacy and Other milestones for human papillomavirus vaccine introduction” Vaccine 2004 Dec 16; 23 (5): 569-78

Paavonen J, Jenkins D, Bosh FX, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow SN, Apter DL, Kitchener HC, Castellsague X, de Carvalho NS, Skinner SR, Harper DM, Hedrick JA, Jaisamram U, Limson GA, Dionne M, Quint W, Spiessens B, Peeters P, Struyf F, Wieting SL, Lehtinen MO, Dubin G; PATRICIA study group: „Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus- like- particle vaccine against infection with human papillomavirus type 16 and 18 in Young women: an interim Analysis of a phase III double- blind, randomized controlled trial” Lancet 2007 Jun; 369 (9580): 2161-70

Parkin DM, Stjernswärd J and Muir CS: „Estimates of the worldwide frequency of twelve major cancers” Bull World Health Organ 62 (1984) 163-182.

Pete I, Toth V, Bosze P: „The value of colposcopy in screening cervical carcinoma” Eur J Gynaecol Oncol 1998; (2): 120- 2

Pfleiderer A, Breckwoldt, M, Martius, G: „Gynäkologie und Geburtshilfe“ 3. überarb. Aufl. Thieme, Stuttgart 2000

Qian J, Dong Y, Pang YY, Ibrahim R, Berzofsky JA, Schiller JT, Khleif SN: „Combined prophylactic and Therapeutik cancer vaccine: enhancing CTL Responses to HPV16 E2 using a chimeric VLP in HLA-A2 mice. In J Cancer 2006 Jun 15; 118 (12): 3022-9

Rambout L, Hopkins L, Hutton B, Fergusson D: „Prophylactic vaccination against human papillomavirus Infektion and disease in women: a Systematik review of randomized controlled trials“ CMAJ 2007 Aug; 177: 469-79

Reid R, Herschman BR, Crum CP, Fu YS, Braun L, Shah KV, Agronow SJ, Stanhope CR: „Genital warts and cervical cancer. V. The tissue basis of clposcopic change” Am J Obstet Gynecol. 1984 Jun 1; 149 (3): 293-303

Reid R, Stanhope CR, Herschman BR, Crum CP, Agronow SJ: „Genital warts and cervical cancer. IV. A colposcopic index for differentiating subclinical papillomaviral infection from cervical intraepithelial neoplasia” Am J Obstet Gynecol. 1984 Aug 15; 149 (8): 815-23

Reid R, Scalzi P: „Genital warts and cervical cancer VII. an improved colposcopic index for differentiating benign papillomaviral infections from high- grade cervical intraepithelial neoplasia” Am J Obstet Gynecol. 1985, 15: 611-18

Remmink AJ, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, Voorhorst FJ, Rozendaal L, Risse EK, Meijer CJ, Kenemans P: „The presence of persistent high- risk HPV genotypes in dysplastic cervical lesions is associated with progressive disease: natural history up to 36 mounths” Int J Cancer. 1995 May 4; 61 (3): 306- 11

Richart RM: „Cervical intraepithelial neoplasia” Pathol Annu 1973; 8: 301-28

Rochelson B, Krumholz BA: „The „unsatisfactory“ colpscopic examination“ J Reprod Med 1983 Feb; 28 (2): 131-6

Sankaranarayanan R, Ferlay J: „Worldwide bürden of gynecological cancer: tue size of tue Problem” Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2006 Apr; 20(2): 207-25

Sasieni P, Adams J: „Changing rates of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the cervix in England” Lancet. 2001 May 12; 357 (9267): 1490-3

Sawaya GF, McConnell KJ, Kulasingam SL, Lawson HW, Kerlikowske K, Melnikow J, Lee NC, Gildengorin G, Myers ER, Washington AE: „Risk of cervical cancer associated with extending the intervall between cervical- cancer screenings. N Engl J Med. 2003 Oct 16; 349 (16): 1501-9

Schiffman MH, Kiviat NB, Burk RD, Shah KV, Daniel RW, Lewis R, Kuypers J, Manos MM, Scott DR, Sherman ME, et al.: „Accuracy and interlaboratory reliability of human papillomavirus DNA testing by hybrid capture” J Clin Microbiol 1995 Mar; 33 (3): 545-550

Schiller W: „Jodbepinselung und Abschabung des Portioepithels“ Zbl. Gynäk. 1929, 53: 1056

Schmack K: Promotion zum Thema „Inner Border – Ein hochspezifisches und signifikantes kolposkopisches Zeichen für eine schwergradige zervikale intraepitheliale Neoplasie II. oder III. Grades“ Friedrich- Schiller- Universität Jena; 2000

Schneider A: Studienprotokoll „Krebsvorsorge und HPV: Prognostische Relevanz des primären HPV- Screenings für die Entstehung schwergradiger zervikaler Neoplasien“ Friedrich- Schiller- Universität Jena; April 1996

Schneider A, Zahm D, Kirchmayer R, Schneider V: „Screening for cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: Validity of cytologic study, cervicography, and human papillomavirus detecion” Am J Obstet Gynecol May 1996; 174 (5): 1534-41

Schneider, A: Scriptum für die Hauptvorlesung „Frauenheilkunde“ Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der FSU Jena SoSe 1998

Schneider A, Dürst M, Jochmus I, Gissmann L: „Epidemiologie, Ätiologie und Prävention des Zervixkarzinoms“ Gynäkologe 1999, 32: 247-260

Schneider A, Hoyer H, Lotz B, Leistritz S, Kühne- Heid R, Nindl I, Müller B, Haerting J, Dürst M: „Screening for high- grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer by testing for high- risk HPV, routine cytology or colposcopy” Int J Cancer: 89, 529- 534 (2000)

Schneider DL, Herrero R, Bratti C, Greenberg MD, Hildesheim A, Sherman ME, Morales J, Hutchinson ML, Sedlacek TV, Lorincz A, Mango L, Wacholder S, Alfaro M, Schiffman M: „Cervicography screening for cervical cancer among 8460 women in a high risk population” Am J Obstet Gynecol 1999 Feb; 180 (2 Pt 1): 290-8

Schwartz SM, Weiss NS: „Increased incidence of adenocarcinoma of the cervix in young women in the United States” Am J Epidemiol 1986 Dec ; 124 (6) : 1045-1047

Sellers JW, Nieminen P, Vesterinen E, Paavonen J: „Observer Variability in the Scoring of Colpophotographs“ Obstet Gynecol Vol. 76: 1006, 1990

Shier RM: „The colposcopy unit. Instrumentation, colposcopic technique, recording of findings, and terminology” Obstet Gynecol Clin North Am 1993 Mar; 20 (1): 47-67

Smith HO, Tiffany MF, Qualls CR, Key CR: „The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States – a 24 year population- based study” Gynecol Oncol. 2000 Aug; 78 (2): 97-105

Soost HJ, Lange HJ, Lehmacher W, Ruffing- Kullmann B: „The validation of cervical cytology. Sensitivity, specificity and predictive values” Acta Cytol 1991 Jan – Feb; 35 (1): 8–14

Srisomboon J, Tangchaitrong CA, Bhusawang Y, Chairatana A: „Evaluation of colposcopic accuracy in diagnosis of cervical neoplasia” J Med Assoc Thai 1996 Jul; 79 (7): 423-8

Stafl A: „Colposcopy” Cancer 1976, 38: 432-435

Stafl A: „Cervicographie: A new method for cervical cancer detection” Am J Obstet Gynecol 1981 Apr 1; 139 (7): 815-825

Steinberg W, Flenker H, Falbrede J, Oyen T, Hanrath C: „Genitale HPV- Infektion und Zervixkarzinom: Warum wird nicht ausschließlich gentechnologisch untersucht?“ Gyne Juni 2001: 170-175

Takac I, Marin J, Gorisek B: „Human papillomavirus 16 and 18 infection of the uterine cervix in women with different grades of cervical intraepithelial neoplasia (CIN)” Int J Gynecol Obstet 61 (1998): 269-273

Tarkowski TA, Koumans EH, Sawyer M, Pierce A, Black CM, Papp JR, Markowitz L, Unger ER: “Epidemiology of human papillomavirus infection and abnormal cytologic test results in an urban adolescent population” J Infect Dis 2004 Jan 1; 189: 46- 50

Thomas, C: „Spezielle Pathologie“ Schattauer, Stuttgart; New York 1996

Tidbury P, Singer A, Jenkins D: „CIN 3: the role of lesion size in invasion” Br J Obstet Gynaecol 1992 Jul; 99 (7): 583- 6

Torrise A, Castagnoli B, Minucci D: „Colposcopic pictures in cervical intraepithelial neoplasia grade III” Clin Exp Obstet Gynecol. 1984; 11 (4): 141-6

Tsutsumi K, Belanguli N, Qi S, Michalak TI, Gulliver WP, Pater A, Pater MM: „Human papillomavirus 16 DNA immortalizes two types of normal human epithelial cells of the uterine cervix” Am Pathol 1992 Feb; 140 (2): 255-61

Van den Brule AJ, Meijer CJ, Bakels V, Kenemans P, Walboomers JM: „Rapid detection of human papillomavirus in cervical scrapes by combined general primer- mediated and type-specific polymerase chain reaction” J Clin Microbiol 1990 Dec; 28(12): 2739-43

Van den Brule AJ, Walboomers JM, Du Maine M, Kenemans P, Meijer CJ: „Difference in prevalence of human papillomavirus genotypes in cytologically normal cervical smears is associated with a history of cervical intraepithelial neoplasia” Int J Cancer. 1991 May 30; 48 (3): 404-8

Van Le L, Broekhuisen FF, Janzer Steele R: „Acetic acid visualization of the cervix to detect cervical dysplasia” *Obstet. Gynecol.* 1993, 81 (2): 293-5

Van Ranst M, Kaplan JB, Burk RD: „Phylogenetic classification of human papillomaviruses: correlation with clinical manifestations” *J Gen Virol* 1992 Oct; 73 (Pt 10): 2653-60

Vesterinen E, Forss M, Nieminen U: „Increase of cervical adenocarcinoma: a report of 520 cases of cervical carcinoma including 112 tumors with glandular elements” *Gynecol Oncol* 1989 Apr; 33 (1): 49-53

Vlahos G, Rodolakis A, Diakomanolis E, Stefanidis K, Haidopoulos D, Abela K, Georgountzos V, Michalas S: „Conservative management of cervical intraepithelial neoplasia (CIN (2-3) in pregnant women” *Gynecol Obstet Invest.* 2002; 54 (2): 78- 81

Von Krogh G: „Management of anogenital warts (condylomata acuminata)” *Eur J Dermatol* 2001; 11: 598-603

Walboomers JM, Husman AM, Snijders PJ, Stel HV, Risse EK, Helmerhorst TJ, Voorhorst FJ, Meijer CJ: „Human papillomavirus in false negative archival cervical smears: implications for screening for cervical cancer” *J Clin Pathol.* 1995 Aug; 48 (8): 728- 32

Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosh FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Munoz N: „Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide” *J Pathol* 1999 Sep; 189 (1): 12-19

Walker P, Dexeus S, De Palo G, Barasso R, Campion M, Girardi F, Jakob C, Roy M: „International terminology of colposcopy: an updated report from the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy.” *Obstet Gynecol* 2003 Jan; 101 (1): 175-7

Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA: „Genital human papillomavirus infection: incidence and risk Faktors in a cohort of fetale university students” *Am J Epidemiol* 2003 Feb; 157:218-226

Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ: „2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities” JAMA 2002 Apr 24; 287 (16): 2120-9

Wright VC: „Understanding the colposcope. Optics, light path, magnification, and field of view” Obstet Gynecol Clin North Am 1993 Mar; 20 (1): 31-46

Ylinen K, Nieminen U, Forss M, Widholm O, Karjalainen O: „Changing pattern of cervical carcinoma: a report of 709 cases of invasive carcinoma treated in 1970-1974” Gynecol Oncol 1985 Mar; 20 (3): 378-386

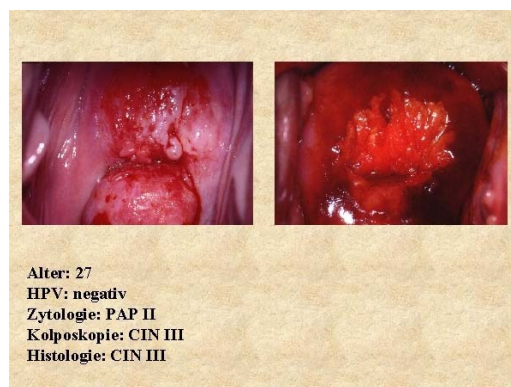
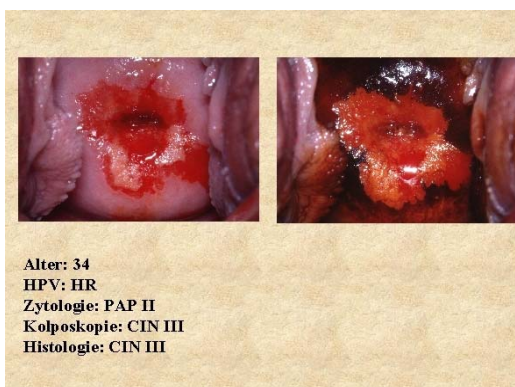
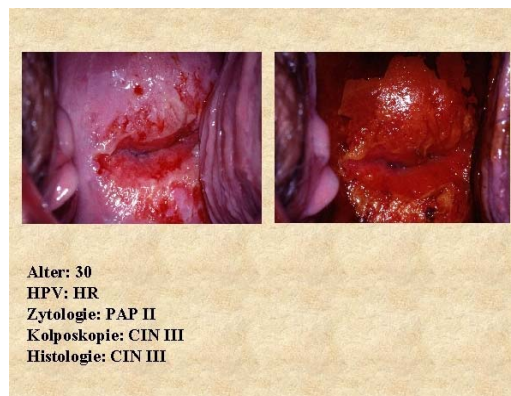
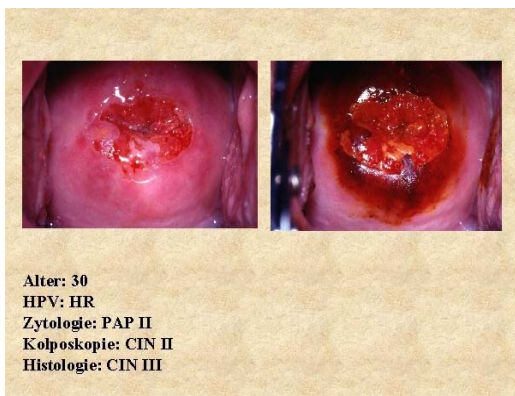
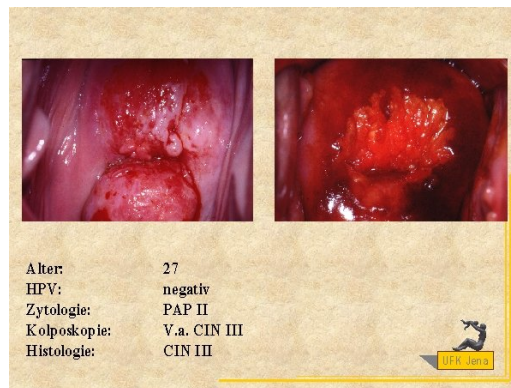
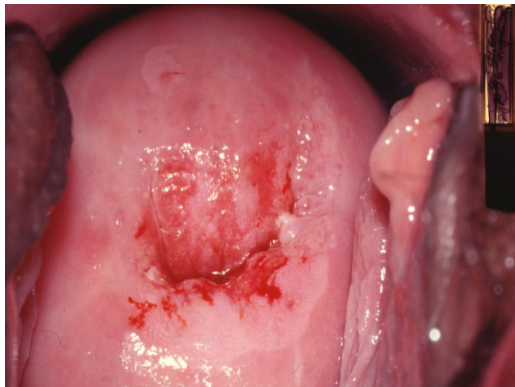
Zahm DM, Nindl I, Greinke C, Hoyer H, Schneider A: „Colposcopic appearance of cervical intraepithelial neoplasia is age dependent” Am J Obstet Gynecol. 1998 Nov; 179 (5): 1298-304

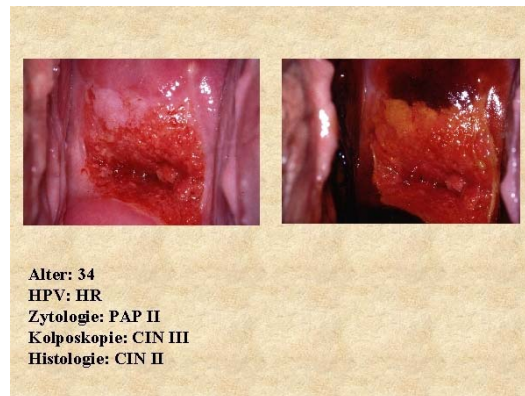
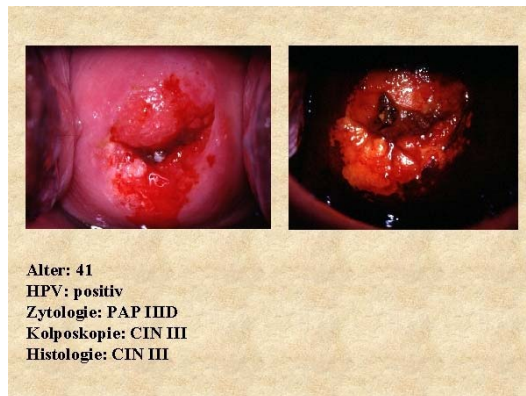
Zur Hausen H: „Human papillomaviruses in the pathogenesis of anogenital cancer” Virology 1991 Sep; 184 (1): 9-13

Zur Hausen H: „Viruses in human cancers“ Science 1991 Nov 22; 254 (5035): 1167-73

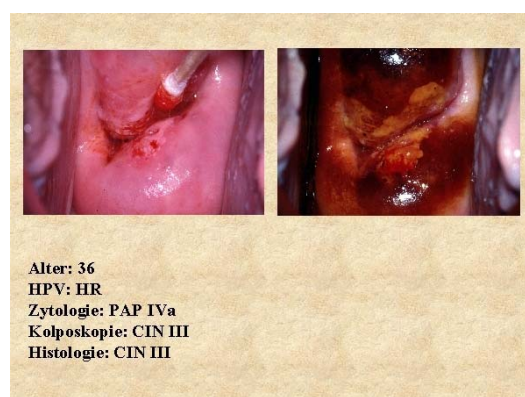
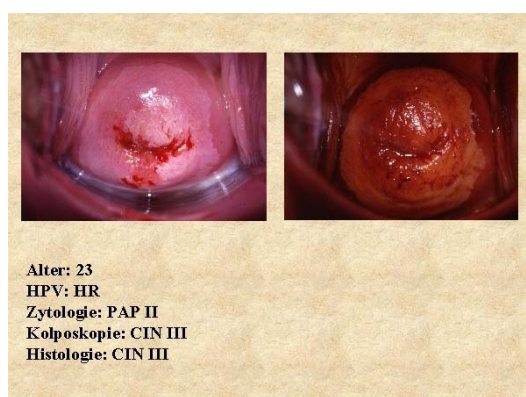
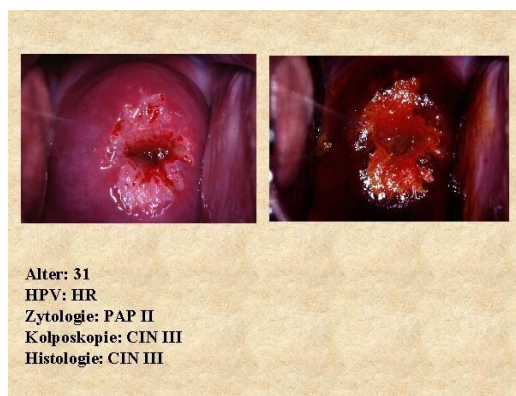
VII. Anhang - Kolpophotogramme

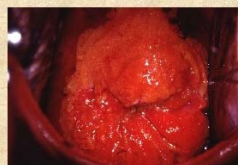
Kolpophotogramme mit „ridge sign“ (entnommen aus CD „Diagnostik und Therapie präkanzeröser Veränderungen der Cervix uteri“, A. Schneider, B. Lotz, Frauenklinik Friedrich- Schiller- Universität Jena 1999)





Nicht eindeutige „ridge sign“ (entnommen aus CD „Diagnostik und Therapie präkanzeröser Veränderungen der Cervix uteri“, A. Schneider, B. Lotz, Frauenklinik Friedrich- Schiller- Universität Jena 1999)





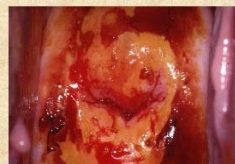
Alter: 28
HPV: negativ
Zytologie: PAP II
Kolposkopie: CIN III
Histologie: CIN III



Alter: 23
HPV: positiv
Zytologie: PAP II
Kolposkopie: CIN III
Histologie: CIN I



Alter: 27
HPV: positiv
Zytologie: PAP II
Kolposkopie: CIN III
Histologie: CIN III



Alter: 37
HPV: HR
Zytologie: PAP IIID
Kolposkopie: CIN II
Histologie: CIN II

Danksagung

Ich möchte Herrn Prof. Dr. med. Achim Schneider M.P.H., Chefarzt Klinik für Gynäkologie der Universitätsklinik Charité Berlin, Campus Benjamin Franklin und Campus Mitte, für die Vermittlung und die Unterstützung dieser Arbeit herzlich danken. Ebenso möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Ingo Runnebaum, MBA, Chefarzt der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität Jena, bedanken, der die Betreuung der Arbeit nach dem Wechsel von Professor Schneider nach Berlin übernommen hat.

Mein besonderer Dank gilt weiterhin Frau Dr. med. Cornelia Scheungraber, die durch ihre sehr engagierte Betreuung, ihre Ideen und konstruktive Kritik das Zustandekommen dieser Arbeit ermöglichte. Diesbezüglich möchte ich mich auch bei Frau Dr. med. Beatrix Fechtel für ihre Unterstützung und die Bereitstellung der Kolpophotogramme herzlich bedanken. Gleichfalls gilt mein Dank OA Dr. med. Jörg Herrmann, der die vorliegende Arbeit zuletzt korrigierend durchgesehen hat und mein Ansprechpartner vor dem Einreichen der Arbeit war. Mein weiterer Dank gilt Herrn Dr. med. Bernhard Müller für die HPV- Testungen und Herrn Prof. Dr. med. Matthias Dürst für die Unterstützung bei der Bewertung der HPV- Testergebnisse. Ebenfalls herzlich bedanken möchte ich mich bei Frau Dr. rer. nat. Heike Hoyer für ihre freundliche Unterstützung und Beratung bei der statistischen Analyse. Frau PD Dr. med. Rosemarie Kühne- Heid gilt mein Dank für ihre Beratung bezüglich der Korrelation zwischen kolposkopischem und histopathologischem Befund. Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie und meinen Freunden für ihre Unterstützung zu jeder Zeit danken.

Lebenslauf**Angaben zur Person**

Name:	Urte König
Geburtstag/-ort:	04.12.1974 in Rostock
Wohnort:	Puschkinallee 8 14469 Potsdam
Familienstand:	ledig
Nationalität:	deutsch

Schulbildung

09/1981-08/1989	Polytechnische Oberschule in Rostock
09/1989- 07/1993	Gymnasium am Goetheplatz Rostock
29.06.1993	Abitur

Hochschulbildung

10/1993-04/2001	Studium der Humanmedizin Friedrich-Schiller-Universität in Jena
Abschlüsse:	Physikum 09/1996 3. Staatsexamen 04/2001

Ärztliche Tätigkeit

10/2001- 04/2003	Ärztin im Praktikum – Medizinische Klinik Klinikum Ernst von Bergmann Potsdam
seit 04/2003	Tätigkeit als Assistenzärztin im Klinikum Ernst von Bergmann Potsdam (Medizinische Klinik)

Potsdam, Juni 2008

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich- Schiller- Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind ,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

Prof. Dr. med. Achim Schneider M.P.H., Prof. Dr. med. Ingo Runnebaum, MBA, Dr. med. Cornelia Scheungraber, Dr. med. Beatrix Fechtel, Dr. med. Jörg Herrmann, Prof. Dr. rer. nat. Matthias Dürst, Dr. rer. nat. Heike Hoyer, Priv. Doz. Dr. med. Rosemarie Kühne- Heid,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule eingereicht habe.

Potsdam, 22.06.2009

Urte König